

Duplicate

Ag 29 '32
Leiden
Lana Medical Library

CLINISCHE WAARNEMINGEN BIJ HYPER- EN HYPOCHROME ANAEMIEËN.

Leiden
1932

H. C. VAN LEEUWEN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154023_0057

CLINISCHE WAARNEMINGEN BIJ HYPER- EN
HYPOCHROME ANAEMIEËN.

N.V. BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO. — LEIDEN.

CLINISCHE WAARNEMINGEN BIJ HYPER- EN HYPOCHROME ANAEMIEËN.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING
VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GE-
ZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS,
Dr. J. J. BLANKSMA, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER WIS- EN
NATUURKUNDE, VOOR DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 18 MAART 1932,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

HENDRIK CORNELIS VAN LEEUWEN,
GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE.



N.V. BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO — LEIDEN.

AAN MIJN VROUW.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid, U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren van de Medische en Natuurphilosophische Faculteit der Leidsche Universiteit, mijn dank te betuigen voor het van U ontvangen onderwijs.

Uw onderwijs, Hooggeleerde Nolen, is het geweest, dat mijn voorliefde voor de vraagstukken der interne geneeskunde heeft gewekt. Ik ben U daarvoor in hooge mate erkentelijk.

In het bijzonder geldt mijn dank U, Hooggeleerde Kuenen, Hooggeachte Promotor. U stelde mij niet alleen in de gelegenheid, om mijn kennis van de interne geneeskunde onder Uwe leiding te verrijken, doch U deed mij ook actief deelnemen aan het medische leven, door mij de zorg voor een afdeling op te dragen.

U was het, die de stoot heeft gegeven tot de bewerking van dit proefschrift. De uitgebreidheid van het onderwerp en de beperkte tijd, die ik er voor beschikbaar mocht stellen, deden mij in den aanvang aan een slagen twijfelen. Uw groote belangstelling voor dit onderwerp was voor mij echter steeds weer een prikkel om deze studie voort te zetten.

Uw groote kennis van de interne geneeskunde en Uw bijzondere gaven als mensch, hebben op mij een diepen indruk gemaakt.

Zeergeleerde de Jong, ook U geldt mijn welgemeenden dank voor de welwillendheid, waarmee gij mij wel terzijde wildet staan.

U, Hooggeleerde Gorter, Hooggeleerde Siemens en Zeergeleerde Fesuvur, ben ik zeer erkentelijk voor het verstrekken van gegevens over eenige patiënten en tevens voor de toestemming tot publicatie van die gegevens.

Aan het Hoofd van den Militair Geneeskundigen Dienst in Nederlandsch-Oost-Indië, den generaal Krol, betwig ik mijn oprechten dank, dat hij mij wel heeft willen voordragen voor het verleenen

van een studieopdracht in de interne geneeskunde. Een reeds lang gekoesterde wensch ging voor mij daarmede in vervulling.

Ook mijn andere Chefs, die medegewerkt hebben aan de verstreking van dezen opdracht, ben ik daarvoor zeer erkentelijk.

Mijn mede-assistenten aan de Leidsche kliniek moge ik tevens hartelijk danken voor de vriendschappelijke samenwerking, die ik van hen steeds ondervond.

Ten slotte dank ik de beide hoofdverpleegsters van de Geneeskundige afdeeling, zuster Bobeldijk en zuster Buis; in het bijzonder deze laatste, voor de hulp mij geboden bij het onderzoek van de patiënten, die door mij policlinisch werden behandeld.

I N H O U D.

	Blz.
Inleiding	1

HOOFDSTUK I.

De reticulocyten.

Kort historisch overzicht	2
Kleuringsmethoden	3
Voorkomen en aard der substantia granulo-filamentosa . .	8
Eigen onderzoek	10

HOOFDSTUK II.

Hypochrome anaemie bij stoornis in de maagsecretie.

Historisch overzicht	15
Gevallen	27
Bespreking van de „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” N o l e n	55
Therapie	64
Aetiologie	66

HOOFDSTUK III.

Anaemia perniciosa.

Algemeen	86
Behandelde gevallen	97
De invloed der parenterale levertherapie op de verschillende symptomen	132
Andere aandoeeningen, die hetzelfde bloedbeeld als de ziekte van Addison-Biermer geven	148
Therapie	156

HOOFDSTUK IV.

Pathogenese der verschijnselen bij beide ziektebeelden behoudens de anaemie	161
---	-----

HOOFDSTUK V.

Eenige bijzondere gevallen van hyperchrome anaemie . . .	167
Samenvatting en conclusie	193
Litteratuur	199
Stellingen.	

INLEIDING.

De bereiding van een leverextract, dat parenteraal kan worden toegediend, gaf aanleiding tot een studie over de resultaten van deze therapie op de verschillende symptomen van de anaemia perniciosa. Dit onderzoek bracht mij ertoe een meer uitgebreide klinische studie over de verschillende vormen van anaemie te maken. Het resultaat hiervan werd in dit proefschrift neergelegd.

Bij deze studie werd ik allereerst getroffen door het groote belang der vitaalkleurbare erythrocyten (reticulocyten) voor de beoordeeling van den toestand van het bloed, vooral ook voor de functie van het beenmerg.

Daarom liet ik aan de bespreking van de verschillende soorten van anaemie een meer algemeene uitvoerige beschrijving over historie, techniek en beteekenis der reticulocyten voorafgaan.

In de daaropvolgende hoofdstukken heb ik telkens aan de hand van door mij waargenomen gevallen achtereenvolgens besproken de hypochrome anaemie bij maagsecretiestoornis en wel in hoofdzak de door Nolen beschreven „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica”, de anaemia perniciosa en ten slotte in hoofdstuk V eenige vormen van hyperchrome anaemie, welke echter niet tot anaemia perniciosa gerekend mogen worden.

HOOFDSTUK I.

DE RETICULOCYTEN.

Für den Verlauf einer Anämie gehört die Berücksichtigung der vitalgranulären E. zu den wichtigsten Kriterien.

(N a e g e l i).

Daar wel alle haematologen het over het bovenstaande citaat eens zijn, moge ook in dit proefschrift over anaemieën een hoofdstuk aan de reticulocyten gewijd worden.

Kort historisch overzicht.

De eerste mededeeling in de litteratuur over „vitale” kleuring ligt reeds geruimen tijd achter ons. Ehrlich was de eerste onderzoeker, die bij deze wijze van kleuren veranderingen in de erythrocyten kon vaststellen. In 1880 zag hij reeds „Veränderungen der rothen Blutkörperchen, die schon andeutungsweise unter normalen Verhältnissen, häufiger bei Anämien auftritt. Es handelt sich hierbei darum, dass in Stroma der Blutscheiben feine, dichte und elegante Netze auftreten, die sich in gewissen Farbstoffen intensiv tingiren.”

Om deze veranderingen zichtbaar te maken, kleurde hij aan de lucht gedroogde praeparaten met een waterige methyleenblauw-oplossing.

Een soortgelijke verandering in het stroma der erythrocyten zou door Askanaazy voor het eerst bij anaemia perniciosa zijn aangetoond. Dit is echter waarschijnlijk niet juist. Volgens de beschrijving vond hij geen netwerk, doch een fijne korreling. Daarenboven kleurde hij gefixeerde praeparaten en niet, zooals Ehrlich dit aangeeft, aan de lucht gedroogde praeparaten.

Door vele andere schrijvers werd Ehrlich's vondst bevestigd

en sindsdien is de kleuring van ongefixeerde praeparaten tot een belangrijke kleuringsmethode geworden.

Voor al O. Israel en Pappenheim, Cesaris-Demel, Arnold, Rosin en Bibergeil, Ferrata e. a. hebben zich met deze kleuring, de „vitale” kleuring, beziggehouden.

Langen tijd is er echter over de natuur van de in de erythrocyten optredende veranderingen gestreden. Waren dit teekenen van degeneratie of regeneratie? Cesaris-Demel en Foa¹⁾ hebben de regeneratieve natuur kunnen bewijzen door het aantoonen van de zoo genoemde „substantia granulo-filamentosa” in de roode bloedlichaampjes in het normale beenmerg en in het embryonaal-bloed.

Sindsdien toonden Chaffard en Fiessinger²⁾ deze substantia granulo-filamentosa bij haemolytischen icterus aan en vonden Widal en Abrami deze afwijking in de erythrocyten bij anaemia perniciosa.

Naegeli en Morawitz hebben reeds jaren geleden op de groote klinische beteekenis van deze vitaalkleurbare erythrocyten gewezen. Toch is deze „vitale” kleuring eerst de laatste jaren meer de algemeene belangstelling gaan trekken door de vele Amerikaanse publicaties over dit onderwerp en door de beteekenis, die het aantal der vitaalkleurbare erythrocyten heeft gekregen bij de behandeling van anaemia perniciosa met lever. De beteekenis van deze vitaalgekleurde erythrocyten, door de Amerikanen „reticulocyten” genoemd, werd door hen zoo sterk naar voren gebracht, dat het Naegeli in zijn „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik”, 5e druk, 1931, na op het belang ervan te hebben gewezen, doet schrijven: „So schrieb ich bei der Redaktion der 4. Auflage dieses Werkes 1921, und seither ist diese Auffassung eine allgemein anerkannte und nicht etwa erst von den Amerikanern entdeckte Tatsache.”

Kleuringsmethoden.

De kleurstoffen, welke bij de vitale kleuring gebruikt worden, zijn de basische aniline-kleurstoffen (Neutraalrood, Methyleen- en

¹⁾ Geciteerd naar Ferrata.

²⁾ Geciteerd naar Widal, Abrami et Brulé.

Toluidine-blauw, Azur I en II, Janusgrün B, Brillanteresyl-blauw e. a.). Vooral de laatste kleurstof wordt daarvoor veelvuldig gebruikt. Deze stof werkt het snelst (in enkele seconden) en is de meest indifferente kleurstof.

In den loop der jaren hebben verschillende kleuringsmethoden met deze stoffen haar weg gevonden. Een der meest gebruikelijke is wel die volgens P a p p e n h e i m, welke als volgt wordt uitgevoerd:

Op een zeer goed gereinigd objectglas wordt een groote druppel geconcentreerde alcoholische oplossing van de kleurstof gedeponeerd. Nadat deze druppel is ingedroogd, wordt de daardoor ontstane vlek iets vochtig gemaakt en daarna met een fijn doekje in een dunne laag gelijkmatig uitgewreven. Daarop legt men een dekglas met een druppeltje versch bloed. Dit breidt zich dan in een dun laagje tussehen de beide glaasjes uit, waarna men onder de microscop de kleuring der substantia granulo-filamentosa kan volgen.

Om een duurzaam praeparaat te krijgen kan men, na kleuring der vitaalkleurbare erythrocyten, het dekglasje oplichten en er op de gebruikelijke wijze een uitstrijkpraeparaatje van maken. Dit laat men daarna aan de lucht drogen.

Na fixatie gedurende 3 à 5 minuten met methylalcohol kan men met Giemsa opl. (1 druppel op 1 cm³. water) nakleuren (20 à 30 minuten).

V. S c h i l l i n g heeft een methode aangegeven, waarbij direct een uitstrijkpraeparaatje verkregen wordt. Hierbij wordt op een zeer goed gereinigd en uitgegloeid objectglas een druppel 1 % Brillanteresylblauw-oplossing in absolute alcohol gebracht. Dit wordt met een ander objectglas uitgestreken, zoodat een gelijkmatig dun laagje kleurstof het objectglas gaat bedekken. Is de laag niet geheel gelijkmatig, dan kan dit door beademen en wrijven met een doekje verbeterd worden. Bij droog bewaren kan men deze objectglazen langen tijd in voorraad houden.

Men maakt nu op de gebruikelijke wijze een bloeditstrijkpraeparaat op zulk een voorbereid objectglas. Dit wordt gedurende 5 à 10 minuten in een vochtige kamer gebracht en daarna aan de lucht gedroogd. In dit praparaat zijn nu de vitaalkleurbare

erythrocyten gekleurd. Na fixatie in methylalcohol kan met Giemsa nagekleurd worden.

Cunningham beschrijft ongeveer dezelfde methode, doch zonder daarbij het gebruik van een vochtige kamer noodig te achten.

Naast deze methoden kent men de methode van Widal, Abrami en Brulé.

Hierbij worden eenige druppels bloed opgevangen in een mengsel van:

- 1 cm³. 10 % zoutoplossing,
- 1 cm³. 2 % kaliumoxalaatoplossing,
- 20 druppels Azurblauw of Unna-blauw.

Na 10 minuten centrifugeert men en wordt de bovenstaande vloeistof voorzichtig verwijderd. De erythrocyten worden nu met behulp van een fijne pipet gemengd, waarna een druppel op een objectglas wordt gebracht. Op de gewone wijze wordt er dan een praeparaat van gemaakt, dat na verhitting nagekleurd kan worden.

Naegeli raadt sterk de methode volgens Sabrazès aan. Hierbij wordt een aan de lucht gedroogd dekglas-paeparaat op een objectglas met een druppel waterige methyleenblauw-oplossing $\frac{1}{500}$ gelegd. Onmiddellijk kleuren de leucoeyten zich en ziet men de substantia granulo-filamentosa als blauwe puntjes in de erythrocyten te voorschijn treden. Hier zij er op gewezen, dat Sabrazès van zijn methode spreekt als „une modalité de coloration quasi-vitale” en dat hij aangeeft, dat de kleuring nog eenige dagen na het vervaardigen van het praeparaat kan plaats hebben.

Verder kan men een dikke-druppel-methode toepassen, zooals is aangegeven door Ross, Ruge, Schilling en Mc. Cord.

De bezwaren tegen de bovenbeschreven methode van Pappenheim zijn, dat volgens Hirschfeld en Hittmair, Carley Seyfarth en onlangs ook Wolfer, door de lange inwerking van het brillanteresylblauw op de erythrocyten, veranderingen in hun structuur zouden optreden. Volgens Hirschfeld en Hittmair kan men dit praeparaat slechts een $\frac{1}{2}$ uur gebruiken; volgens Seyfarth ziet men zelfs na 15 min. reeds veranderingen

optreden. De blauwe korrels worden dan grooter en vager; het zouden ten slotte onduidelijke vlekjes worden.

Is dit natte praeparaat volgens Pappenheim voor de praktijk onbruikbaar, omdat de telling te snel na het vervaardigen van het praeparaat moet plaats hebben, ook het „uitstrijkpraeparaat” volgens Schilling-Cunningham heeft zijn bezwaren. Hiervoor toch wordt een groote oefening vereischt en dan nog is vaak de kleurstof- of bloedlaag niet overal even dik is en men er niet zeker van, dat de kleurstof wel met alle cellen in aanraking is gekomen.

Volgens Seyfarth is met de methode van Wid al, A b r a m i en Brulé geen juiste telling te verrichten. De vitaalkleurbare erythrocyten zouden n.l. door het centrifugeeren in de bovenste erythrocytenlaag te zamen gedrongen worden, zoodat ze niet meer gelijkmatig in het bloed verdeeld liggen.

De methode van Sabrazès, die uitstekend is om zeer snel een algemeene indruk te verkrijgen, is echter te onduidelijk voor een nauwkeurige telling.

Deze overwegingen hebben Alfred Friedlander en Charlotte Wiedemer tot een andere methode gebracht. Zij gebruikten pipetten in den vorm van leucocytenpipetten, doch nu verdeeld in 1 en 21. Als verdunningsvloeistoffen werden gebruikt: a. een 1 % waterige oplossing van brillanteresylblauw, b. 0.6 g. natriumchloride en 0.2 g. kaliumoxalaat opgelost in 100 cm³. gedestilleerd water. 1 cm³. van oplossing a. wordt gemengd met 4 cm³. van oplossing b.

In de pipet wordt nu tot deelstreep 0.5 bloed opgezogen, daarna de gemengde vloeistof tot deelstreep 21.

De pipet wordt flink geschud, waarna minstens 10 minuten gewacht moet worden, om voor de telling weer eens flink te schudden. De telling heeft plaats in de telkamer op de zelfde wijze als bij een leucocytentelling. Men moet echter bedenken, dat hier geen 10-voudige verdunning, doch een 40-voudige verdunning heeft plaats gehad.

Wanneer men nu voor dit onderzoek gebruik maakt van een objectief met een brandpuntsafstand, grooter dan 4 mm. en een

oculair no. 7 Leitz of D. D. Zeiss, dan zijn de erythrocyten voldoende vergroot en zijn de reticulocyten voldoende duidelijk om ze op deze wijze te kunnen tellen. De olie-immersie mag hierbij niet gebruikt worden.

Volgens deze schrijvers zou het op genoemde wijze afgenomen en gekleurd bloed 24 uur in denzelfden toestand blijven zonder eenige verandering te vertoonen.

In „The Journal of Laboratory and clinical Medicine” van September '31, no. 12, wordt door Cook, Meyer en Tureen een variant op deze methode beschreven, waardoor het mogelijk wordt duurzame praeparaten te maken.

Als mengvloeistoffen gebruikt men:

a. 1 % brillanteresyblauw in physiologische zoutoplossing en
b. een 1 % kaliumoxalaat-oplossing in physiologische zoutoplossing.
1 druppel van b. wordt nu gemengd met 5 druppels van a. Een kleine hoeveelheid bloed wordt nu opgezogen in een Sahlipipet. Veronderstellen wij, dat het pipetje nu voor een kwart gevuld is. Men zuigt daarna een gelijke hoeveelheid van bovengenoemde gemengde vloeistof in dit pipetje, zoodat dit tot de helft gevuld wordt. De pipet wordt nu uitgeblazen op een objectglas. Hier-voor is het meest geschikt een objectglas, zooals men voor de hangende druppel gebruikt. De bewerking van opzuigen en weer uitblazen wordt eenige malen herhaald, tot de vloeistof flink gemengd is. Van het mengsel wordt een druppeltje afgenomen en hiervan op de gebruikelijke wijze een uitstrijkpraeparaatje gemaakt, hetwelk met Giemsa gekleurd kan worden.

R. Wolfer geeft evenals Jacques Bauer wederom een andere methode, doch het zijn alle kleine variaties op een oud thema.

De methode van Friedlander en Wiedemer is echter ook een „natte” methode, die, zooals boven reeds is aangegeven, in het algemeen volgens Hirschfeld en Hittmair e. a. onbruikbaar is, omdat door inwerking van het brillanteresyblauw spoedig veranderingen in de reticulocyten zouden optreden. Daarop kom ik later terug.

Voorkomen en aard der substantia granulo-filamentosa.

In het vitaalgekleurde of beter het supravitaalgekleurde praeparaat komen in de verschillende erythrocyten quantitatief zeer verschillende hoeveelheden substantia granulo-filamentosa voor. Naast erythrocyten, die slechts enkele puntvormige korreltjes vertoonen, komen erythrocyten voor, waarin een dicht netwerk met grovere korrels zichtbaar is. Zoo zijn er verschillende graden in reticulocyten te onderscheiden. Hoe jonger de erythrocyt, des te uitgebreider en grover het reticulum en de puncteering. De oudste vertoonen slechts enkele korrels (Seyfarth).

Het aantal reticulocyten is in verschillende tijden van de ontwikkeling van het individu niet altijd hetzelfde. Zoo zijn in den vroegsten embryonalen tijd volgens Seyfarth alle megaloblasten vitaalkleurbaar. In de laatste maanden dezer periode vermindert het aantal reticulocyten reeds belangrijk, doch blijft nog steeds hoog (tot 40 %) (Maximow, Hertz, geciteerd naar Seyfarth). Bij pasgeborenen is dit aantal reeds gedaald tot 5—10 % (Seyfarth). Deze vermindering zet zich snel voort, zoodat 6 weken na de geboorte het aantal vitaalkleurbare erythrocyten nog slechts 0.3—1 % bedraagt (Seyfarth).

Ook Friedlander en Wiedemer vonden het aantal reticulocyten bij pasgeborenen belangrijk hooger dan op lateren leeftijd. Deze schrijvers zagen evenals Seyfarth, ook tijdens de zwangerschap bij de moeder een verhooging van het aantal vitaalkleurbare erythrocyten optreden.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken, dat alle erythrocyten tijdens het rijpingsproces in het beenmerg een phase doormaken, waarbij substantia granulo-filamentosa daarin aantoonbaar is (Ferrata, Sabrazès), dus dat reticulocyten biologisch jonge cellen zijn (Naegeli, Seyfarth, Morawitz en Dennecke).

In normale omstandigheden worden de erythrocyten, totdat het volledige rijpingsproces in het beenmerg heeft plaats gehad, daarin achtergehouden. Daarom vindt men bij gezonde volwassenen slechts weinig vitaalkleurbare erythrocyten in het periphere

bloed. Dit aantal wordt door de verschillende onderzoekers als volgt opgegeven:

Seyfarth: 0.1 tot 0.2 %.

Naegeli: 0.1 % bij methyleenblauw-kleuring, bij andere kleuringen meer.

Friedlander en Wiedemer: 0.03 tot 0.2 %.

Morawitz en Dennecke: 0.1 à 0.2 %.

Rosin en Bibergeil, Roessingh, Engel: 0.5—2 %.

Cunningham: 0.8 %.

Uit het bovenstaande blijkt, dat deze getallen zeer uiteenloopen, hetgeen waarschijnlijk te wijten is aan het gebruik van verschillende kleuringsmethoden.

Van welken aard de substantia granulo-filamentosa is, is nog niet met zekerheid vastgesteld.

Volgens Pappenheim en Seyfarth zouden het lipoiden zijn.

Ook over de mogelijke identiteit tussehen polychromasie en de substantia granulo-filamentosa heerscht geen eenstemmigheid. Schilling, Seyfarth, Sabrazès en vele anderen houden beiden voor identiek. Schilling zegt o. a.: „Supravitalfärbung und „Dicke Tropfen” Methode stellt Polychromasie als basische Netzstruktur (substantia reticulo-filamentosa) dar.”

Seyfarth geeft de volgende verklaring: Het reticulum bestaat uit lipoiden. Bij het fixeeren met osmiumzuur of alcohol lossen deze lipoiden op; daardoor zou in het gefixeerde praeparaat de substantia granulo-filamentosa diffuus verdeeld als polychromasie zichtbaar worden.

Schilling (geciteerd naar Morawitz en Dennecke) en Hertz konden geen polychromasie aantoonen, wanneer aan de kleuring volgens Giemsa een vitaalkleuring voorafging. Volgens Naegeli echter zijn polychromasie en vitale kleuring verschillend. Ferrata zou n.l. bij vitale kleuring, waarna kleuring met Jenner volgde, de substantia granulo-filamentosa zoowel in orthochromatische als polychromatische erythrocyten hebben kunnen aantoonen.

Als bewijs tegen identiteit wordt door Morawitz en

Dennecke ook aangevoerd, dat bij het laten staan van bloed in vitro de reticulocyten na 2 dagen reeds verdwijnen, terwijl de polychromasie eerst na 3 à 4 dagen niet meer aan te toonen is.

Zooals ik reeds in den aanvang van dit hoofdstuk schreef, wordt in den laatsten tijd een groote waarde toegekend aan het aantal reticulocyten.

De belangrijkheid van de telling der vitaalkleurbare erythrocyten moge blijken uit de volgende aanhalingen: „Nach ausgedehntesten Studien möchte ich das Auftreten der vitalgranulären R. als das sicherste und früheste Zeichen einer reactiven Ueberfunktion des Markes bezeichnen” (N a e g e l i) en „dasz das vermehrte Auftreten der vitalgranulierten Erythrocyten im allgemeinen als das sicherste und früheste gesetzmäßig auftretende Zeichen der feinsten Reaktion des Knochenmarkes bezw. der blutbildenden Organe auf irgendwelche pathologische oder selbst physiologische Reizen gelten darf” (S e y f a r t h).

Daardoor wordt het begrijpelijk, dat bij het ontbreken van beenmergregeneratie, zooals bij aplastische anaemie, bij zware chlorose, bij kachectische toestanden, de reticulocyten geheel zullen ontbreken, of slechts in zeer gering aantal aanwezig zullen zijn. Gelukt het echter door bloedtransfusie, ijzer of arsenicum, de bloedvorming aan te zetten, dan verschijnen de reticulocyten in grooten getale in het periphere bloed.

De grootste waarde heeft de reticulocytentelling echter gekregen bij de pernicieuse anaemie, na de invoering der leverbehandeling. Geregeld toch volgt tijdens deze behandeling een sterke stijging van het reticulocyten-getal, zoodat men daaraan de werkzaamheid van een leverextract kan toetsen.

Eigen onderzoek.

Door mij werd voor de telling der reticulocyten de methode, door Friedlander en Wiedemer beschreven, gebezigd. Waar ik echter niet in het bezit was van de daarvoor benodigde pipetten, maakte ik gebruik van leucocytenpipetten. Het bloed werd tot $2\frac{1}{2}$ deelstreep opgezogen en daarna de pipet met de

kleurstof tot 11 gevuld. Waar mij ook de door hen aangegeven lenzen-combinatie ontbrak, heb ik daarvoor een andere combinatie moeten bezigen. Met des te meer vrijheid deed ik dit, omdat mij bleek, dat het door hen aangegeven lenzenstelsel wel voldoende was, maar dat met de olie-immersie en oculair II of IV een veel duidelijker beeld verkregen werd.

Het normale dekglas van de telkamer bleek voor dit onderzoek te dik. Slechts dunne dekglasjes waren hiervoor te gebruiken. Het bezwaar hiervan zou kunnen zijn, dat de inhoud van de telkamer door deze wijziging niet meer de oorspronkelijke was. Eenige bepalingen leerden mij, dat soms het aantal erythrocyten, op deze wijze in de telkamer geteld, overeenkwam met het in de normale telkamer getelde aantal.

Maar ook kwam het voor, dat deze getallen belangrijk uiteen liepen.

Om deze fout te voorkomen, werden door mij de erythrocyten in de kleine vierkantjes der telkamer geteld en werd daarbij aange-teekend, hoeveel daarvan vitaalgekleurd waren. In tegenstelling dus met Friedlander en Wiedemer kreeg ik niet het aantal reticulocyten per mm^3 , maar het percentage vitaalgekleurde ten opzichte van alle erythrocyten. Steeds werden 1000 à 1500 cellen geteld.

De vitaalgekleurde erythrocyten vallen in de telkamer onmiddellijk op door het blauwe netwerk en de korrels, tevens door hun meerdere grootte. Dank zij de grootere vergrooting kunnen nu zelfs de oudste reticulocyten met nog slechts enkele kleine korrels aan den rand, medegeteld worden.

Zooals ik reeds beschreef, zijn tegen de „natte” methoden bezwaren aangevoerd; deze golden echter de methode van Israel en Pappenheim. Door de inwerking van het brillanteresylblauw zouden er snel, reeds na $\frac{1}{2}$ uur, veranderingen in de erythrocyten optreden. De blauw gekleurde substantia granulofilamentosa zou vager van omtrek worden en langzaam verdwijnen, waardoor bij latere tellingen geringere getallen gevonden zouden worden.

Friedlander en Wiedemer geven echter uitdrukkelijk aan, dat eerst na $\pm \frac{1}{4}$ uur alle reticulocyten gekleurd zijn en

na 24 uur nog geen veranderingen in het bloedbeeld optreden.

Om dit na te gaan werd door mij het aantal reticulocyten bij verschillende patiënten geteld op meerdere tijden na de bloedafneming. Hieronder volgt het resultaat:

Mej. Sch. I. reticulocytenpercentage	na 7 à 10 min.	3.3 %	
	na 15 min.	6.4 %	
	na 30 min.	6.4 %	
	na 1 uur	6.7 %	
Mej. Sch. II. reticulocytenpercentage	na 5 min.	1.2 %	
	na 15—20 min.	2.76 %	
	na 45 min.	2.73 %	
W. I. reticulocytenpercentage	na 10—15 min.	2.8 %	
	na 20—25 min.	8.8 %	
	na 30 min.	9.2 %	
W. II. reticulocytenpercentage	na 15 min.	11.4 %	
	na 20 min.	10.5 %	
	na 30 min.	13.6 %	
	na 40 min.	12.1 %	
	na 80 min.	12 %	
M. H. reticulocytenpercentage	na 30 min.	26.8 %	
	na 24 uur	26.5 %	
M. reticulocytenpercentage	na 6—15 min.	5.5 %	
	na 15 min.	9.85 %	
	na 1½ uur	9.03 %	
	na 19 uur	9.23 %	

Uit het bovenstaande volgt dus, dat eerst na 15 minuten alle reticulocyten met zekerheid de kleurstof tot zich genomen hebben en dat in hun aantal de eerste 24 uren geen verandering optreedt.

Van een onduidelijker worden van de reticulocyten is mij niets gebleken, integendeel, hoe langer men wacht na de bloedafneming, hoe duidelijker en scherper de reticulocyten zich aan het oog voordoen. Het verschil in de getallen na 20 min. en 30 min. bij W. II is te verklaren uit het kleine aantal erythrocyten dat geteld kon

worden in de 10 minuten. Deze jongen had nl. een zware anaemie, waardoor het aantal erythrocyten per vierkantje in de telkamer zoo veel geringer was dan normaal. Voegt men echter de aantallen na 20 min. en 30 min. te zamen, dan krijgt men een percentage van 12, wat geheel overeenstemt met de daarna gevonden getallen.

Zooals reeds is aangegeven, vonden Friedlander en Wiedemer met hun methode bij gezonden een reticulocytenpercentage, varieerend tusschen 0.03 en 0.2 %.

Door mij werd bij 20 gezonde personen een variatie van 0.09 % tot 1.03 % gevonden.

Ik vermeldde reeds, dat met de door mij gebruikte methode ook de oudste reticulocyten, die juist bij gezonden relatief veel in het periphere bloed voorkomen, worden medegeteld.

Uit het bovenstaande blijkt m.i. voldoende, dat deze methode geheel betrouwbaar is.

Alvorens dit hoofdstuk af te sluiten, wil ik nog even een enkel woord wijden aan den naam, welke men aan deze kleuring gegeven heeft, nl. „vitale kleuring”. Deze naam suggereert, dat het hier een kleuring van de levende cel zou zijn. Reeds Rosin en Bibergeil (naar Morawitz en Dennecke) zijn hier tegen opgekomen. Deze spraken van post- of supravitale kleuring, omdat naar hun meening niet de levende cel, doch de afstervende cel de kleurstof opneemt. Tot nog toe houdt men echter vast aan de opvatting, dat het bloed snel na de afnemings in aanraking gebracht moet worden met de kleurstof, zooals sterk naar voren wordt gebracht in een artikel van Jacques Bauer in de Presse médicale.

Ook Naegeli spreekt in zijn laatsten druk van „postvitale” kleuring. Sabrazès geeft onder de beschrijving van zijn methode reeds aan, dat de aan de lucht gedroogde praeparaten eenige dagen bewaard kunnen worden, alvorens men overgaat tot vitale kleuring. Naegeli haalt dit ook aan bij de beschrijving van de methode Sabrazès.

Met deze methode was het mij mogelijk om in praeparaten, welke 8 dagen oud waren, de reticulocyten nog duidelijk te kleuren. Van een vitale of postvitale kleuring in de beteekenis van een kleuring bij afsterven is m.i. dan ook geen sprake.

Gaarne wil ik nog een lans breken voor de door S a b r a z è s aangegeven methode. Deze is voor de praktijk de meest geschikte; in een enkele minuut verkrijgt men op deze wijze een inzicht in de beenmergfunctie. Uit meerdere, in dit proefschrift te beschrijven gevallen, zal het belang daarvan duidelijk blijken.

HOOFDSTUK II.

HYPOCHROME ANAEMIE BIJ STOORNIS IN DE MAAGSECRETIE.

Historisch overzicht.

In het jaar 1909 bewees Knud Faber aan de hand van een statistiek voor het eerst, dat bij lijders aan een chronische achylia gastrica veelvuldig anaemie voorkomt. Dat bij het beeld van de anaemia perniciosa een achylia gastrica behoort, was reeds lang bekend. Hij vond naast deze echter ook een groot aantal gevallen met een anaemie van hypochroom karakter.

Bij 112 lijders aan chronische achylia gastrica, waaronder geen lijders aan carcinoom, tuberculose of diabetes, vond Knud Faber 12 maal een anaemia perniciosa. Onder de 100 overige gevallen waren er 20 met een haemoglobine-gehalte beneden 80 %, waarvan er 10 minder dan 65 % haemoglobine hadden.

In de beschrijving van eenige gevallen staan de anaemische klachten, als moeheid, hartkloppingen, hoofdpijn, kortademigheid op den voorgrond. Daarnaast vermeldt hij dyspeptische bezwaren, zooals het ontbreken van den eetlust, diarrhoe, afwisseling van diarrhoe met obstipatie. Deze klachten kunnen reeds jaren lang aanwezig zijn.

Naast overeenkomst met chlorose vond hij zulke groote verschillen met deze aandoening, dat hij deze anaemieën in een bijzondere groep wilde samenvatten.

Vooral het langdurig verloop der anaemie en het slecht reageeren op ijzer vormden belangrijke verschilpunten met de chlorose.

In 1913 volgde van de hand van dezen zelfden schrijver een nieuwe publicatie over anaemische toestanden bij chronische achylia gastrica.

Zijn statistiek was nu nog met 95 gevallen van achylia gastrica

uitgebreid. Onder dit materiaal vond hij 22 zwaardere anaemieën. Het aantal erythrocyten was meest niet zoo sterk gedaald en varieerde tusschen 3 en 4 millioen, terwijl het haemoglobinegehalte altijd relatief meer verlaagd was, zoodat een kleurindex van 0.5 à 0.6 regel was. Daarbij vond hij in het roode bloedbeeld poikilocytose en anisocytose, echter geen veranderingen in getal en aard der leucocyten. Ook nu weer wees hij op het sterk chronisch verloop, zoodat een duur van 6 tot 7 jaar geen uitzondering is.

Even wil ik hierbij aanstippen, en zulks in verband met de later te bespreken „Späthchlorose” (N a e g e l i), dat in eenige door hem beschreven gevallen in zijn eerste en tweede publicatie de klachten reeds vanaf de puberteit dateerden.

Bij mannen vond hij meerdere malen dezelfde combinatie van achylia gastrica en hypochrome anaemie. De zwaardere anaemieën waren echter bij hen minder frequent (3 op 22).

Om vast te stellen, of de achylia gastrica een primaire rol toekomt in dit symptomencomplex deed hij een onderzoek naar het voorkomen van anaemie bij chronische gewrichtsrheumatiek. Hierbij wordt, zooals bekend is, vaak een achylia gastrica gevonden. Onder 15 gevallen van chronische gewrichtsrheuma met achylia gastrica vond hij 4 lijders aan een anaemie, dus 27 %.

Van de 50 lijders aan chronische gewrichtsrheuma zonder achylia gastrica bleken er slechts 2 anaemisch te zijn, dus slechts 4 %.

Deze cijfers spreken voor zich zelf. In deze publicatie wees de schrijver er reeds op, dat de achylie voor de therapie niet toegankelijk is; ook na genezing van de anaemie blijft deze bestaan. Wel kon hij verbetering brengen in de dyspeptische klachten.

Een groot gedeelte van de anaemieën bleek echter nog ontoegankelijk voor elke therapie.

Aan deze publicaties over dit onderwerp voegde K n u d F a b e r in 1924 in samenwerking met H. C. G r a m een nieuwe toe.

Deze is belangrijk, omdat de schrijvers daarin een therapie hebben aanbevolen, die in tegenstelling met vroegere behandelingswijzen, zeer goede resultaten opleverde. Deze therapie bestond

in het verstrekken van 3 maal daags $\frac{1}{2}$ à 1 g. ferrum reductum.

In deze publicatie wezen de schrijvers er nogmaals op, dat die anaemie voorkomt bij beide sexen op alle leeftijden en geen neiging tot spontane remissies vertoont. In tegenstelling met vroeger verkregen uitkomsten, vonden zij nu in het witte bloedbeeld meermalen relatieve lymphocytose en een verlaagd totaal aantal witte bloedlichaampjes. Nooit vonden zij bij onbehandelde gevallen polychromasie, vitaalkleurbare of kernhoudende roode bloedlichaampjes. Ze vonden deze slechts na behandeling met groote doses ijzer.

Dezelfde schrijvers vonden in een familie, waar de vader en zoon overleden waren aan een anaemia pernicioosa, bij een dochter, lijdend aan een hypochrome anaemie, een achloorhydrie; als jong meisje zou deze vrouw reeds aan een chlorose hebben geleden. Zij genas van haar anaemie door ijzerbehandeling. Wel maakte zij nog eenige malen een recidive door, die echter steeds snel met ijzer genas.

Bij de beschrijving van dit geval wordt voor het eerst gewag gemaakt van een brandend gevoel aan de tong.

Het aantal leucocyten bedroeg tijdens een recidive 2500. Dit getal steeg gedurende de ijzerbehandeling tot 5200. Ook bij haar werd een relatieve lymphocytose gevonden.

In 1925 beschreef W. Nolen onder den naam „chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” een zelfde symptomencomplex, een chronisch verloopende hypochrome anaemie, waarbij achylia gastrica werd aangetroffen. Diarrhoe was bij zijn patiënten een veel voorkomend verschijnsel. Deze schrijver vond ook zeer vaak atrophie van de tong, aphtheuse ontsteking van het mond-slijmvlies en het geheel of nagenoeg geheel verlies van tanden en kiezen.

Nolen wees er uitdrukkelijk op, dat dit een dagelijks voorkomend symptomencomplex zou zijn. Hij beschreef 17 gevallen bij vrouwen en 2 gevallen bij jongens. Bij geen van deze werden drukpijn op het sternum, afwijkingen in de peesreflexen of sensibiliteit gevonden. Uit de beschrijving der gevallen blijkt duidelijk, dat bij de meeste patiënten de menstruatie op lateren leeftijd dan normaal was aangevangen (1 geval zelfs op het

27ste jaar) en dat ook meerdere malen bij hen menstruatie-anomalieën werden aangetroffen. Bij meerderen was in de puberteit ook reeds een bloedarmoede vastgesteld. In één geval gingen de blaartjes aan de tong 6 jaar aan de anaemische klachten vooraf. Bij enkelen vond hij een vergroote milt en bij zeer velen een gladde tong en de papillen van de tong atrophisch.

Het grootste gedeelte van zijn gevallen betreft gehuwde vrouwen, meest met kinderen, zelfs één met 11 kinderen.

In één geval vond hij nagels, die zeer dun waren en spoedig inscheurden. Deze patiënte had ook last van haaruitval.

Nolen vond dit symptomen-complex bijna uitsluitend bij vrouwen op den leeftijd tusschen 28 en 55 jaar. Slechts tweemaal nam hij het waar bij infantiele jongens van 16 en 18 jaar.

Het haemoglobinegehalte was in 7 gevallen beneden 30 Sahli gedaald. Meestentijds was er een leucopenie, een enkele maal echter een leucocytose, meest ook een relatieve lymphocytose. De bloedplaatjes waren normaal in aantal of iets verminderd.

De roode bloedlichaampjes vertoonden anisocytose en poikilocytose, vaak bestond polychromasie, in enkele gevallen traden normoblasten op, megaloblasten werden nooit gevonden.

Ook Nolen wees op de uiterst langzame ontwikkeling van deze anaemie, maar tevens op de zeer gunstige resultaten bij ijzerbehandeling.

In 1926 werd dit symptomen-complex in een studie over beenmerg door Weiner en Kaznelson „kryptogenetische achylische chloranämie” genoemd, echter zonder dat daarbij een beschrijving van het klinische en haematologische beeld werd gegeven.

Ook Weiss noemde in 1926 een „achylic anemia” en „achylic chloranemia” in zijn studie over den invloed van arseen en ijzer op het beenmerg.

In 1929 verscheen een uitvoerige beschrijving van dit ziektebeeld van de hand van Kaznelson, Reimann en Weiner. Zij doopten het met den naam van „achylische chloranämie”.

Ook in het klinisch beeld, zooals zij dit geven, staan de anaemische klachten als hartkloppingen, matheid, bleekheid op den

voorgond; daarnaast treft men klachten aan van de zijde van de achylie, zooals diarrhoe en weinig eetlust.

Evenals K n u d F a b e r en G r a m wezen deze schrijvers er op, dat dit ziektebeeld kan voorkomen op alle leeftijden en bij beide sexen.

Tongafwijkingen als glossitis en aphthae werden door hen ook waargenomen, doch minder veelvuldig dan door N o l e n.

Als nieuw symptoom voegden zij aan dit beeld het voorkomen van paraesthesieën toe. Ook werden door hen veelvuldig nagelafwijkingen waargenomen, bestaande in afplatting van de nagels; zelfs zagen zij „Hohnägel”. De nagels waren daarbij over het algemeen dunner en vertoonden een grootere brosheid.

Deze afwijkingen zouden bij ijzertherapie weder verdwijnen.

In een door hen beschreven geval blijkt duidelijk de rol, die een zwangerschap speelt bij het ontstaan van deze anaemie.

De beschrijving van het bloedbeeld komt overeen met die van de vorige schrijvers. Zij voegen hier nog aan toe, dat zij nooit een verhoogd bilirubinegehalte in het bloed hebben gevonden. Toediening van arsenicumpraeparaten en lever waren geheel zonder invloed op deze anaemie.

De ijzertherapie wordt ook door hen geroemd. Bij eenige zware gevallen, behandeld met ijzer, zagen zij na eenige jaren nog geen recidive optreden.

D a v i e s beschreef in 1931 een zelfde beeld onder den naam „simple achlorhydric anaemia”. Deze naam is afkomstig van W i t t s.

D a v i e s vond onder 55 gevallen 4 mannen; ook hij noemt een duur van 5 à 10 jaar een gewoon verschijnsel. De leeftijd, waarop deze anaemie het meest voorkomt, ligt volgens hem tusschen 35 en 50 jaar. Onder de vermelding van de klachten plaatst hij de dyspeptische bezwaren in het middelpunt. Deze waren: een drukgevoel in epigastrio na het eten, slechte eetlust, flatulentie en diarrhoe.

De klachten zouden het hevigst zijn na het gebruik van vleesch. Koolhydraten daarentegen leverden de minste bezwaren op. Deze patiënten kwamen daardoor op den duur tot een zeer eenzijdig

dieet en leefden ten slotte alleen op brood, aardappelen en pap. Bij de bespreking van de aetiologie kom ik hierop terug.

Deze schrijver voegde weder een nieuw symptoom aan het ziektebeeld toe. Hij zag n.l. vaak fissuren aan de mondhoeken van de lijders aan „simple achlorhydric anaemia”.

In overeenstemming met Nolen vond hij vaak tongafwijkingen, n.l. bij 50 van de 55 gevallen.

De tongafwijkingen en digestiestoornissen vond hij zelfs bij deze anaemie meer op den voorgrond tredend dan bij de anaemia perniciosa. Evenals K a z n e l s o n zag hij vaak brosheid en afplatting tot lepelvormige verandering van de nagels. De milt was vaak even palpabel.

Deze schrijver wees op den invloed van bevallingen op het verloop van deze anaemie. Gedurende de zwangerschap en na de bevalling zou de anaemie vaak toenemen.

Evenals Nolen vond ook hij dikwijls onregelmatigheden der menstruatie.

Meerdere malen vond hij de beschreven nagel- en tongafwijkingen bij nog hoge haemoglobine-waarden, ja zelfs bij personen zonder eenige anaemie. Hij zag in deze gevallen in aansluiting aan een zwangerschap of menorrhagie zich snel een anaemie ontwikkelen.

Nooit werd een leucocytose gezien, meest varieerde het aantal leucocyten tusschen 3000 en 7600 per mm³. Haemolyse ontbrak altijd.

Steeds zag hij een snelle maagontlediging en ontbreken van vrij zoutzuur in den maaginhoud. Na subcutane histamine-inspuiting werd echter meerdere malen vrij zoutzuur gevonden (12 op de 24), doch altijd een te laag gehalte. Pepsine was meestentijds aanwezig, doch in verminderde hoeveelheid. Slechts bij 6 van de 25 gevallen werd een totale achylia gastrica gevonden.

Ook deze schrijver geeft aan, dat zoowel de anaemie als tong- en nagelverschijnselen, verdwijnen na gebruik van voldoende doses ijzer.

W a u g h wijst in zijn publicatie over „Hypochromic anemia with achlorhydria” er op, dat de meeste lijders aan deze ziekte een „history of a healthy childhood and adolescence” doormaakten. Over het algemeen was er in de anamnese niets van een chlorose

te vinden. Vele hadden meerdere bevallingen doorgemaakt. Tijdens de zwangerschap zag hij vaak de eerste symptomen van deze ziekte optreden; meestal waren er echter reeds zeer lichte klachten vóór dien tijd aanwezig, zoodat tijdens de zwangerschap slechts een snelle vermeerdering van de reeds bestaande klachten optrad.

Hij vond steeds achloorhydrie of hypochloorhydrie. Ook deze schrijver zag dit symptomen-complex alleen bij vrouwen.

Normoblasten vond hij slechts in ernstige of gecompliceerde gevallen, polychromasie varieerde van weinig tot matig, terwijl het aantal vitaalkleurbare erythrocyten hoogstens 2 % bedroeg. (De schrijver geeft echter niet aan, welke methode van kleuring hij gebruikte, noch hoeveel met zijn methode het normale aantal reticulocyten bedroeg).

Het witte bloedbeeld was gekenmerkt door een matige leucopenie met een relatieve lymphocytose. Toxische veranderingen in de leucocyten werden niet gezien, wel een vermeerderde kernsegmentatie. De bloedplaatjes waren meest iets verminderd in aantal. Volgens den schrijver is deze anaemie buitengewoon hardnekkig, zou zij niet reageeren op lever- en arseenpraeparaten, terwijl de patiënten slecht ijzer zouden kunnen verdragen.

Zijn conclusie is dan ook:

„In fact, the persistance of the anemia and its tendency to maintain a constant level for months in spite of all manner of therapy, is one of the outstanding characteristics of the disease.”

Volgens den schrijver zouden misschien ijzer met koper gemengd hier de oplossing kunnen brengen. Hij zag n.l. een patiënt met ijzer- en kopertherapie verbeteren, dien hij voordien tevergeefs behandelde.

v. Buchem vond zelden een atrophische tong of diarrhoe. Wel vond hij, dat bij 7 van de 11 gehuwden de anaemische klachten begonnen of verergerden gedurende of in aansluiting aan een zwangerschap, zonder dat een groot bloedverlies hiervoor de oorzaak was.

Naegeli beschrijft in zijn handboek dit symptomen-complex onder den naam „achylische Chloranämie” (Kaznelson).

Hij acht het moeilijk dit symptomen-complex van de chronische of späthchlorose te scheiden, daar hij bij deze laatst genoemde

anaemie eveneens recidiven en dyspeptische bezwaren zag en goede resultaten met de ijzertherapie waarnam.

Wanneer men het onderwerp „Chronische und Spätchlorose” in N a e g e l i's handboek bestudeert, valt de gelijkenis met het hier besproken ziektebeeld sterk op. Na er in zijn beschouwing op gewezen te hebben, dat meerdere chlorosegevallen bij behandeling met kleine doses ijzer steeds weer recidiveeren, gaat hij verder als volgt: „Anders liegt es, wenn eine Frau viele Jahre stark blutarm ist, keinerlei nennenswerte Eisen- und Arsenerfolge, auch nicht temporäre aufweist, vielleicht noch leichte tuberkulöse Veränderungen oder chronische Darm- und Magenstörungen hat. Solche Fälle wurden früher sicher fast immer ins Gebiet der sekundären Anämien eingereiht, besonders wenn eine Chlorosenanamnese nicht oder nicht mehr sicher festgestellt werden konnte.” Voor dergelijke gevallen is hij gekomen „zur Annahme des quantitativ stärksten Grades der Chlorose, der torpiden Dauerschlorosen”. „Beweise für die frühere falsche Auslegung solcher Fälle als sekundärer Anämien ergaben sich aber erst, als wir zu ganz hohen Eisendosen, 3—6 maal täglich 0.5 Ferrum reduct, übergegangen sind. Jetzt gelang die Beeinflussung oft geradezu glänzend und oft mit Dauererfolg bei Frauen, die 20 und mehr Jahre aus ihrer schweren Anämie nicht hatten heraus gebracht werden können.”

In de verdere bespreking wijst hij op het sterk recidiveerend karakter van deze anaemieën en op de belangrijke rol van exogene momenten. Zoo vond hij, dat een bevalling, zelfs zonder groot bloedverlies, een abortus of menorrhagie op lateren leeftijd, bij chlorotische constitutie een ongewoon hardnekkige anaemie tengevolge kon hebben.

Blijkt uit het bovenstaande reeds de groote overeenkomst, ook het gegeven voorbeeld van een geval van „Spätchlorose”, zou, indien hierbij een achloorhydrie vermeld was, als voorbeeld van het hierbesproken symptom-complex kunnen dienen.

N a e g e l i geeft dan ook zelf aan „Auf Achylie ist bei chronische Chlorose nicht genügend geprüft.”

Als eischen, waaraan voor de diagnose „Chronische und Spätchlorose” moet worden voldaan, noemt hij:

1. „Heredität und konstitutionelle Momente“.
2. „Klare Anamnese mit Beginn in der Pubertät“.
3. „Sicherer, wenn auch zeitlich beschränkter Einflusz des Eisens“.
4. „Klinisches Bild und Blutbild unter reichlich Eisen glänzend beeinflusst“.

Zoals uit het gegeven litteratuuroverzicht blijkt, geldt het onder 3. en 4. genoemde zeker ook voor alle hier bedoelde gevallen van anaemie bij achloorhydrie. Meerdere malen wordt het onder 2. genoemde echter ook bij de beschrijving van deze gevallen aangetroffen.

Andere schrijvers hadden ook opgemerkt, dat er anaemieën voorkwamen bij achloorhydrie, zonder deze echter tot een afzonderlijk ziektebeeld te rekenen. Zoo vermelden *Mettier*, *Minot* and *Townsend* „anemias of ill defined origin particularly occuring in women and often associated with gastric anacidity“. Zij roemen tevens de goede resultaten verkregen met ijzertherapie.

Watkins beschrijft eveneens dergelijke gevallen zonder ze echter tot een afzonderlijk ziektebeeld te rekenen.

De laatste maanden zijn nog eenige verhandelingen over dit onderwerp verschenen.

Mills betitelt het ziektebeeld in een publicatie met „idiopathic hypochromemia“, terwijl hij het vroeger onder den naam „idiopathic hypochromic anemia“ beschreef. Hij wijst eveneens op de belangrijke rol, die zwangerschappen in het ontstaan van deze anaemie spelen.

Dameshek publiceerde 7 gevallen onder den naam „primary hypochromic anemia“. Zesmaal vond hij dit beeld bij vrouwen, éénmaal bij een man. Deze schrijver zou spontane remissies waargenomen hebben. Uit de publicatie van de gevallen volgt echter, dat de remissies waren ingetreden na ijzergebruik. Veelvuldig vond hij paraesthesieën, een enkele maal symptomen van een strengaandoening, die echter snel onder ijzertherapie verdwenen. Al zijn gevallen vertoonden een atrophische tong, zelden hadden ze echter klachten over diarrhoe. Een enkele maal bleek het aantal thrombocyten verlaagd tot 44.000, meestentijds was dit aantal

ongeveer normaal. Ook deze schrijver vond weer bijna altijd een lichte leucopenie met relatieve lymphocytose.

Uit de door bovengenoemde schrijvers gepubliceerde gegevens treedt zeer duidelijk een omschreven ziektebeeld naar voren.

Zeër geleidelijk ontwikkelt zich bij de lijders, die dit vertoonen een slepende hardnekkige anaemie, welke in den aanvang slechts symptomen geeft van moeheid, lusteloosheid en verlies van energie. Daarbij voegen zich in den loop der jaren andere anaemische symptomen, zooals hartkloppingen na inspanning, beklemdheid op de borst, kortademigheid. Deze symptomen ontwikkelen zich of verergeren in aansluiting aan zwangerschappen en bloedingen. In tegenstelling met de anaemia perniciosa, waarmede dit beeld veel gemeen heeft, verloopt deze anaemie zonder spontane remissies.

Aan de bovenomschreven symptomen kunnen jaren voorafgaan, waarin diarrhoe, dyspeptische bezwaren en pijn aan de tong gevonden worden. Het tongstijmvlies is vaak atrophisch. Meerdere malen wordt een stomatitis en glossitis aangetroffen. In een volledig ziektebeeld kunnen kloven in de mondhoeken en nagelafwijkingen worden aangetroffen.

Bij de lijders aan dit symptomen-complex wordt steeds een stoornis in de maagsecretie gevonden, meestentijds bestaande in een achloorhydrie, zelden een hypochloorhydrie. Ook de pepsine-secretie is verminderd of somtijds geheel opgeheven.

Het bloedbeeld is gekenmerkt door een hypochrome anaemie, anisocytose, poikilocytose, weinig polychromasie, weinig of geen normoblasten, en meest een lichte leucopenie met een lichte relatieve lymphocytose.

Zelden is er een leucocytose, er zijn geen teekenen van haemolyse. Het aantal bloedplaatjes is normaal of iets verminderd. Over het aantal vitaalkleurbare erythrocyten loopen de meeningen nog uiteen.

Dit symptomen-complex komt overwegend meer bij vrouwen dan bij mannen voor en wel meest bij vrouwen tusschen 35 en 50 jaar.

Deze anaemie vertoont geen neiging tot spontane genezing, is zeer hardnekkig bij niet juiste behandeling, reageert echter op

groote doses ijzer zeer snel. Recidiven worden evenwel vaak gezien.

Nog zij opgemerkt, dat alle onderzoekers een chronisch infect of een chronische bloeding als oorzaak dezer anaemie nadrukkelijk ontkennen.

Wat de aetiologie van dit ziektebeeld betreft, zijn er even zoo vele theorieën, als er schrijvers over het onderwerp geweest zijn.

Door het veelvuldig samengaan van achloorhydrie en anaemie (20 %), is een toevallige combinatie van beide afwijkingen wel uit te sluiten.

F a b e r meende in zijn eerste publicatie, dat misschien de oude Z a n d e r s c h e hypothese, de onvolkomen resorptie van ijzer als oorzaak van chlorose, hierop van toepassing kon zijn. In zijn latere beschrijvingen plaatste hij de darm in het middelpunt van zijn betoog. Daarin zouden, dank zij het ontbreken van zoutzuur, haemolytische bacterieën groeien. De resorptie van haemolysine uit den darm zou dan de anaemie veroorzaken.

In zijn laatste publicatie noemt hij in navolging van S c h a u m a n en M a r t i u s naast de achylie en congenitale praedispositie als beslissende factor. Deze laatste zou n.l. beslissen, of er een hypochrome of hyperchrome anaemie bij achylia gastrica zou ontstaan.

N o l e n stelde èn anaemie èn achylia gastrica afhankelijk van één gemeenschappelijke oorzaak. Volgens hem is de reden van de anaemie te zoeken in een verminderden bloedaanmaak, welke op een hypofunctie van de bloedbereidende organen zou berusten.

Deze hypofunctie is op haar beurt gevolg van een hypoplasie van de inwendige genitaliën. Door de geringere interne secretie van deze laatste en den invloed daarvan op het geheele samenspel der interne klieren, zou het erythropoietisch systeem te geringe prikkels ontvangen.

De achylia gastrica berust volgens dezen schrijver op een hypoplasie van het maagslijmvlies.

Zoowel de hypoplasie der inwendige genitaliën als die van het maagslijmvlies zouden een symptoom zijn van den status hypoplasticus.

K a z n e l s o n, R e i m a n n en W e i n e r zoeken de oorzaak in een chronische intoxicatie, van het darmkanaal uitgaand, waardoor n.l. een beenmergbeschadiging zou plaats grijpen.

A l t s c h u l l e r meent de oorzaak gevonden te hebben in een constitutioneele disharmonie van de interne klieren. De achloorhydrie is hierbij op te vatten als een uitdrukking van deze abnormale constitutie.

W a t k i n s acht een dysfunctie in de synthese van het haemoglobine, onafhankelijk van de maagsecretie-stoornis, als de meest waarschijnlijkste oorzaak.

D a v i e s stelt de achylia gastrica geheel in het middelpunt van dit symptomen-complex. De achylie zou een gevolg zijn van een chronische gastritis. De eetlust zou daardoor sterk verminderen, verschillende spijsen als vleesch en groenten zouden slechter verdragen worden, waardoor het diët steeds eenzijdiger wordt. Ten slotte leven deze mensen jarenlang op brood, aardappelen en andere meelspijsen, een voeding, waarin zeer weinig ijzer aanwezig is. Tengevolge van de achloorhydrie zou het ijzer daarbij bovendien slechter uit de darm geresorbeerd worden. Als reden dezer anaemie ziet hij dus een primair ijzer-deficit, veroorzaakt door eenzijdig diët en de slechte resorptie van het ijzer uit den darm.

W a u g h neemt naar analogie van de theorie van C a s t l e and T o w n s e n d bij anaemia perniciosa een deficiency in de maagfunctie aan. Dit zou leiden tot afwezigheid of incomplete vorming van chemische stoffen, noodig voor den opbouw van het haemoglobine. Deze verschilt echter volgens hem van de „leverfactor”.

v. B u c h e m neemt, evenals A l t s c h u l l e r, een stoornis aan in de harmonie der incretorische klieren.

Eerst mogen nu de door mij waargenomen gevallen volgen, om aan de hand daarvan te trachten een inzicht te krijgen in de oorzaak van dit ziektebeeld.

Gevallen.

I. Vrouw, 37 jaar, 4 kinderen in leven, één kind na vroeggeboorte overleden, één monstium, overleden, één kind levenloos geboren, en één abortus. In de familieanamnese verder geen bijzonderheden.

Sinds 4 maanden, na de bevalling van haar 8e kind, is patiënte zich moe gaan gevoelen, ze kreeg pijnen in de lendenen en den rug. De verdere klachten waren: beklemdheid op de borst, hoofdpijnen (zou deze echter reeds altijd gehad hebben), „sterretjes zien'', een enkele maal hartkloppingen; geen torgpijnen. De laatste 4 maanden der zwangerschap was ze reeds bleeker geworden, een enkele maal duizelig geweest en had ze last gekregen van benauwdheid op de borst. Geruimen tijd had zij, zonder hiervoor een reden te kennen, bij tijden last van diarrhoe.

Vanaf de geboorte van het 8e kind hoestte patiënte en gaf ze op, nooit echter bloederige of stinkende sputa. Menstruatie: op 16e jaar begonnen; steeds geregeld geweest.

De bevallingen zijn altijd zeer voorspoedig verlopen, met name heeft ze nooit een groot bloedverlies geleden. Na de laatste bevalling zou ze beiderzijds aan de onderste extremiteiten een thrombose doorgemaakt hebben. De eetlust was sedert haar huwelijk altijd reeds slecht. Tijdens de zwangerschappen verminderde deze nog voortdurend. Ze leefde dan op brood, een enkele maal een ei of een klein stukje vleesch, at dan in het geheel geen groenten. Ook in normale tijden had ze tegenzin tegen groenten, zoodat ze deze dan ook zelden gebruikte.

Van het eten zelf ondervond ze geen enkel bezwaar. Ze was vroeger nooit ziek.

Status praesens. Patiënte is een actieve, niet asthenische vrouw, in matigen algemeenen voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Aan de onderste extremiteiten een aanduiding van oedeem.

Nagels der vingers: plat.

Pols: frequentie 84, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 130, minimaal 75.

Conjunctivae: weinig geïnjectieerd. Conjunctivae bulbi: niet subicterisch.

Het tandstelsel is zeer slecht, vele resten van carieuze tanden en kiezen.

Tong: glad, papillae atrophisch.

Glandula thyreoidea: isthmus en lobus dexter iets vergroot.

Longen: behalve verscherpt inspirium in de rechterzij geen afwijkingen.

Hart: niet vergroot. Aan alle ostia een systolisch geruisch, het luidst boven de pulmonalis. Tonen: luid.

Abdomen: drukpijn op coecaalstreek. Lever en milt: niet palpabel, percutorisch niet vergroot.

Peesreflexen: normaal.

Urine: geen afwijking.

24/III 1931. Hg. 28; Er. 3.450.000; Le. 4400; K.I. 0.52.

Eos. 1%; St.k. 8%; Sg.k. 59½%; Ly. 25½%; Gr.m. 6%.

In het roode bloedbeeld: een enkele normoblast, lichte anisocytose en poikilocytose, geen megalocyten.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

In de nuchtere maag: zeer weinig inhoud, geen vrij zoutzuur.

Gefractioneerd maagonderzoek: Dit onderzoek wordt door mij op de volgende wijze verricht. Als prikkelvloestof wordt 300 cm³. thee toegediend. De zoutzuurwaarde wordt bepaald door 10 cm³. filtraat van maaginhoud met $\frac{1}{10}$ n. loog te titreren, waarbij dimethylamidodiazobenzol als indicator wordt gebruikt. Het gevonden aantal cm³. loog moet met 10 vermenigvuldigd worden, daar de zoutzuurwaarde steeds van 100 cm³. filtraat wordt opgegeven.

De totaalaciditeit wordt aangegeven door het aantal cm³. $\frac{1}{10}$ n. loog nodig om 100 cm³. filtraat van maaginhoud te neutraliseeren; hierbij dient phenolphthaleïne als indicator.

Bij dit onderzoek bleek na 1 uur nog geen vrij zoutzuur aanwezig; de hoogste totaal-aciditeit bedroeg 21. Na een subcutane injectie van ½ cm³. histamine werd, na een half uur, aan vrij zoutzuur een waarde van 3 gevonden; de totaal-aciditeit was daarbij 26. In de volgende 1½ uur werd weer geen vrij zoutzuur uitgescheiden. Melkzuur was niet aanwezig.

De reacties van Wassermann, Müller en Kahn: alle negatief. Telecardiogram¹⁾: normaal hart.

Röntgenonderzoek: aan de longen geen afwijkingen; ptosis van de maag verder geen afwijkingen; colon geen afwijking.

Sputum: tubercelbacillen niet aanwezig.

Catheterurine: enkele groepjes leucocyten, colibacillen.

Gynaecologisch onderzoek²⁾: geen afwijking.

Door mij werden de volgende afkortingen gebruikt:

Haemoglobine	Hg.	Staafkernige neutrophile	St.k.
Erythrocyten	Er.	Segmentkernige „	Sg.k.
Leucocyten	Le.	Lymphocyten	Ly.
Kleureindex	K.I.	Groote mononucleairen	Gr.m.
Eosinophile	Eos.	Reticulocyten	Ret.
Basophile	Bas.	Eenheid volgens	
Myelocyten	Myeloc.	Hijmans v. d. Bergh:	$E = \frac{1}{200000}$ Bilirubine.
Metamyelocyten	Metamyeloc.		

¹⁾ Het röntgenologisch onderzoek werd verricht op de afdeling van Dr. Steenhuis.

²⁾ Het gynaecologisch onderzoek werd steeds verricht door collega van der Hoeven.

De bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes, bepaald toen het haemoglobine-gehalte 50 Sahli bedroeg, na 1 uur 3 mm., na 2 uur 9 mm., volgens Westergren dus 4 mm.

In den aanvang was de temperatuur subfebriel, eenmaal zelfs tot 38.8; onder de behandeling der anaemie, waarbij tevens afwisselend urotropine en salol werd gegeven, daalde de temperatuur tot de norm.

Bij binnenkomst werd geregeld sputum opgegeven, 10 tot 25 cm³. per dag; dit is geleidelijk zonder speciale therapie verminderd, totdat dit binnen een maand na binnenkomst geheel verdwenen was.

Den 29/III werd begonnen met de toediening van:

3 maal daags 0.5 g. pulvus ferri reducti en

3 maal daags 15 dr. zoutzuur en pepsine (acid hydrochlor. dilut. 30, pepsini 4).

Het haemoglobine-gehalte bedroeg:

8/IV 35 Sahli

16/IV 47 „

28/IV 56 „

5/V 61 „

13/V 58 „

20/V 71 „ .

7/V werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek gedaan, echter zonder toediening van histamine. Geen enkele portie bleek vrij zoutzuur te bevatten. De hoogste totaalaciditeit bedroeg 14. Het gewicht steeg van 59 kg. bij binnenkomst tot 64.8 kg. bij vertrek.

Op verzoek is patiënte 26/IX nogmaals voor onderzoek teruggeweest. Ze voelde zich zeer goed, was niet vlug vermoeid, de eetlust was uitstekend. Ze gebruikte nu alles, ook groenten.

Een enkele maal had ze nog wel eens diarrhoe. Het haemoglobine-gehalte bedroeg nu 77 Sahli.

Er. 4.910.000; K.I. 1; Le. 3400.

Patiënte had na haar ontslag uit de ziekeninrichting geen ijzer meer gebruikt, wel dagelijks zoutzuur en pepsine genomen.

II. Vrouw, 43 jaar, gehuwd; 1 zoon 19 jaar, gezond. Moeder op 56-jarigen leeftijd overleden aan oesophagus carcinoom. In de familie-anamnese verder geen bijzonderheden.

Voor 18 jaar is patiënte 3 weken na de geboorte van haar zoon begonnen met aanvallen van heftige diarrhoe. Deze aanvallen heeft ze gedurende 15 jaar gehouden; in den aanvang was ze wel eens een ½ jaar vrij van klachten. Deze tusschentijden werden echter steeds korter, ten slotte was ze bijna nooit vrij van klachten. Voor 3 jaren zou zij zelf die heftige diarrhoe genezen hebben door het innemen van schapenvet. De laatste jaren had ze nog wel eens diarrhoe, doch niet zoo heftig meer.

Patiënte voelt zich reeds 18 jaar moe en afgemat. Gedurende 10 jaren hoofdpijnen, de laatste 7 jaren is zij uitgeput. Gelcidelijk ontwikkelden zich nu ook andere anaemische klachten, als duizeligheid, hartkloppingen, „sterretjes zien'', dikke voeten. Ook kreeg ze rheumatoïde pijnen in het aangezicht. Gedurende 3 jaar heeft ze last van blaartjes aan de tong, zoowel aan den rand als op de tong; deze waren voortdurend aanwezig.

Sinds 2½ jaar heeft ze last bij het slikken; het was of het eten boven in den slokdarm bleef steken. Ze had echter geen pijn bij het slikken. Ze kon ten slotte geen vast voedsel meer gebruiken en leefde alleen op 2 à 3 l. melk per dag, eenige eieren, kalfssoep en puree van bananen.

Gedurende 3 jaren reeds heeft patiënte kloofjes aan de mondhoeken, kloofjes aan de vingertoppen, en afwijkingen aan de nagels. Deze waren plat, gegolfd of lepelvormig naar boven gebogen en scheurden spoedig in. Reeds jaren lang sterke haaruitval.

Urineloozing: nycturie. Menstruatie: op haar 14e jaar begonnen. Daarna maandelijks; duur 1 à 2 dagen, niet profuus. In de laatste 4 jaren geen menses.

Gedurende de laatste jaren was ze reeds herhaaldelijk met bloedtransfusies behandeld.

Status praesens. Patiënte is een kleine niet asthenische, zeer bleeke, nog vrij actieve vrouw, in matigen algemeenen voedingstoestand.

Aan de onderste extremiteiten is een licht oedeem aanwezig.

Geen lymphklierzwellingen.

Pol: frequentie 96, regulair, aequaal, goed van vulling.

Bloeddruk: 122 maximaal, 50 minimaal.

Conjunctivae: zeer slecht geïnjecteerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Zeer vele carieuze tanden en kiezen.

Hoofdhaar: weinig aanwezig.

Tong: glad, rood glanzend, met litteekens.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

In de longen: geen afwijkingen.

De hartpuntstoot 1 cm. buiten de medioelaviculaire lijn. De relatieve en absolute demping zoowel naar rechts als links $\pm$ 1 cm. vergroot. Luid-systolisch geruisch over alle ostia. Tonen luid.

In abdomen: geen afwijkingen. Leverrand: 3 cm. onder den ribbenboog palpabel. Milt: niet vergroot.

Reflexen: zeer levendig: aanduiding van cloni. Geen pathologische reflexen.

Urine¹⁾: nucleo-albumine positief, serumalbumine: spoortje; urobiline reactie: zwak positief.

¹⁾ De urine werd in alle gevallen op eiwit, suiker, urobiline en vormelementen onderzocht. In deze verkorte ziektegeschiedenissen zullen echter slechts de gevonden afwijkingen vermeld worden.

De benzidine-reactie in de faeces is na vleeschvrij dieet negatief.

15/V. Hg. 11; Er. 1.650.000; Le. 9000; K.I. 0.43.

Eos. $\frac{1}{4}$ %; Bas. $\frac{1}{4}$ %; St.k. $2\frac{1}{2}$ %; Sg.k. $68\frac{1}{4}$ %; Ly. $18\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $10\frac{1}{4}$ %.

Sterke anisocytose en poikilocytose, geen normoblasten, hypersegmentatie.

16/V 31. Hg. 11; Er. 1.570.000. Bloedtransfusie: 500 cm³.

18/V 31. Hg. 27.

Bij een poging tot onderzoek der maagfunctie is het niet mogelijk de duodenaalsonde, nòch de dikkere buis voor onderzoek na proefontbijt in te brengen. Het is of er een stenose in het bovendeel van de oesophagus aanwezig is.

Röntgenonderzoek: geen afwijkingen aan de oesophagus. Aan de maag geen afwijkingen. Deze is na 2 uur reeds geheel ontleedigd. Na 5 uur is de dunne darm nog niet geheel vrij van bismuth.

De eerste dagen van haar verblijf in de ziekeninrichting kon patiënte niets dan melk en zeer dunne pap gebruiken. Na haar er op gewezen te hebben, dat er geen vernauwing van den slokdarm aanwezig was, en onder eenige pressie, begon ze beter te eten. Het slikken ging nu geleidelijk beter. Het maagonderzoek gelukte echter nog steeds niet.

10/VI gelukte het een duodenaalsonde in de maag te brengen. In de nuchtere maag werd geen vrij zoutzuur gevonden. Ook na thee was in de eerste porties maaginhoud geen vrij zoutzuur aanwezig; na $\frac{1}{2}$ cm³. histamine subcutaan werd er gedurende een uur vrij zoutzuur uitgescheiden tot een maximum zuurwaarde van 40 en een totaal-aciditeit van 58.

Pepsine was niet in den nuchteren maaginhoud aanwezig, wel echter na de histamine-injectie.

Oogonderzoek¹⁾: cataracta coronaria, in fundo: geen afwijkingen.

Het bilirubinegehalte in het bloed, bepaald volgens Hijmans v. d. Bergh: directe reactie: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

De reacties van Wassermann, Kahn en Müller: alle negatief.

3/VI. Hg. 30; Er. 2.120.000; Le. 6900; K.I. 0.91. Het aantal reticulocyten bedraagt 2 %. Nu worden ook enkele normoblasten gevonden.

Eos. 1 %; Bas. 1 %; Myeloc. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 10 %; Sg.k. 39 %; Ly. 37 %; Gr.m. $11\frac{1}{2}$ %.

5/VI. Hg. 32; Er. 2.030.000.

10/VI. 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum en 3 maal 15 dr. pepsine zoutzuur.

12/VI. Hg. 33; Er. 2.230.000; enkele normoblasten en Jolly-lichaampjes.

29/VI. Hg. 39; Er. 3.220.000; Le. 13400.

Bij een gefractioneerd maagonderzoek wordt nu slechts na histamine

¹⁾ Het oogheelkundig onderzoek werd verricht door collega Kuit.

in 2 porties vrij zoutzuur gevonden met een aciditeit van 8 en 12 en een maximale totaal-aciditeit van 22. Pepsine is aanwezig.

3/VIII. Hg. 48; Er. 3.340.000; Ret. 1.5 %.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $1\frac{1}{2}$ %; Sg.k. $55\frac{1}{2}$ %; Ly. 38 %; Gr.m. $4\frac{1}{2}$ %.

11/VII. Hg. 52; Er. 3.370.000.

29/VII. „ 54.

11/VIII. „ 61.

8/IX. „ 69; Er. 4.490.000.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt nu, na thee in 4 porties, vrij zoutzuur aangetroffen met een hoogste zoutzuurwaarde van 22 en een maximale totaal-aciditeit van 48. Pepsine aanwezig. Microscopisch: slijm.

25/IX. Hg. 67; Er. 4.450.000; Le. 6700.

Eos. $2\frac{1}{2}$ %; St.k. $3\frac{1}{2}$ %; Sg.k. $49\frac{1}{2}$ %; Ly. $37\frac{1}{2}$ %; Gr.m. 7 %.

27/XI. Hg. 79; Er. 4.740.000.

Parallel met den vooruitgang van het bloedbeeld ging de verbetering in den algemeenen toestand.

De pijnlijkheid van de tong verdween, de moeheid verminderde, diarrhoe kwam niet meer voor, de nagels werden weer normaal, alle anaemische klachten verdwenen. Patiënte kon tenslotte flink wandelen. De menstruatie keerde terug. Geen roodheid van de tong meer. De papillae werden weer zichtbaar.

In September kreeg patiënte weer eenigen tijd tongpijnen en breijige ontlasting. Deze was leemkleurig. In de faeces werd na Schmidt's dieet weinig neutraalvet, doch werden zeer vele vetzuur kristallen gevonden. Geen amyllum, geen spiervezels.

Bij herhaald onderzoek was veel gesplitst vet in de ontlasting aan te toonen.

In den aanvang is de ontlasting op vertering onderzocht en niets abnormaals gevonden. Er is toen echter te weinig op vetzuren gelet.

De bespreking van dit geval volgt op blz. 56 en 57.

III. Vrouw, 26 jaar, ongehuwd, fabrieksarbeidster. Moeder overleden op 33-jarigen leeftijd aan tuberculosis pulmonum. In de familie-anamnese verder geen bijzonderheden.

Sinds een jaar klachten over moeheid, pijnen in de lendenen en rug, hoofdpijnen (daar zou ze echter reeds van jongs af aan lijden), duizeligheid, „sterretjes zien'', hartkloppingen na lichte inspanning. Meerdere malen zou ze flauw gevallen zijn onder het werk. Gezwollen voeten had ze vaak. Patiënte zou af en toe hoesten en slijm opgeven.

Eetlust: slecht, tongbezwaren waren niet aanwezig. Ontlasting: traag, vorig jaar diarrhoe, verder geen bijzonderheden.

Menstruatie: op 18e jaar begonnen, in den aanvang eens per 3 maanden,

het laatste jaar 2 $\times$ per maand; duur een week, profuus, praemenstruale pijnen. Nycturie en pollakisurie.

Vroegere ziekte: op haar 9e jaar zou ze een nierziekte gehad hebben?

Op 18e jaar mazelen, veel last van keelpijn. Voor 9 maanden een gynaeologische operatie ondergaan (Alexander-Adams).

Status praesens. Patiënte is een infantiele asthenische bleke vrouw, algemeene voedingstoestand vrij goed.

Geen oedemen.

In de hals is een enkel lymphklierkje palpabel.

Pols: frequentie 76, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 70.

Conjunctivae: weinig geïnjieerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Vele resten van carieuze tanden en kiezen.

Tong: vochtig, beslagen, iets glad, papillae atrophisch.

Glandula thyreoidea: iets vergroot.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Over alle ostia is een systolisch geruisch hoorbaar, aan de pulmonalis 2e toon gespleten.

Abdomen: plexus coeliacus drukpijnlijk, rechter nier palpabel.

Lever noch milt palpabel.

Peesreflexen: geen afwijkingen.

Urine: spoortje serumalbumine.

12/V 31. Hg. 40; Er. 3.950.000; Le. 5300; K.I. 0.65.

Eos. 1%; St.k. 3½%; Sg.k. 71%; Ly. 17½%; Gr.m. 7%.

Geen kernhoudende bloedlichaampjes, lichte anisocytose en poikilocytose, geen duidelijke polychromasie.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

In de nuchtere maag slechts weinig inhoud, geen vrij zoutzuur.

Bij 3 maal herhaald gefractioneerd maagonderzoek wordt zelfs na subcutane injectie van ½ cm³. histamine geen vrij zoutzuur verkregen. De hoogste totaal-aciditeit bedroeg 12. Zoowel in den nuchteren maaginhoud als na histamine werd pepsine gevonden. Melkzuur niet aanwezig.

Na Schmidt's dieet: vertering normaal.

Telecardiogram: volumineus hart, geen vitium cordis.

Röntgenonderzoek: aan de longen geen afwijkingen. Maag: een laaghangende maag van asthenischen vorm, verder geen afwijking.

Gynaecologisch onderzoek: geen afwijking.

Oogonderzoek: geen afwijking.

De bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes, bepaald toen het haemoglobine 40 Sahli bedroeg, was na 1 uur 25 mm., na 2 uur 27 mm.; volgens Westergren dus 19 mm.

20/V wordt begonnen met toediening van 3 maal daags 0.5 g. pulvus ferri reducti en zoutzuur en pepsine.

Het gewicht steeg in 7 weken van 57.2 kg. tot 60 kg.

26/V. Hg. 42; Er. 4.310.000.

6/VI. „ 60; „ 5.090.000.

26/VI. „ 68; „ 4.920.000.

Bij een nogmaals verricht gefractioneerd maagonderzoek werd weer geen vrij zoutzuur gevonden, de maximale totaal-aciditeit was 9. Pepsine was aanwezig.

IV. Vrouw, 24 jaar, sinds 1½ jaar gehuwd, geen kinderen, geen abortus. Een grootmoeder en een zuster hadden last van diarrhoe. Verder in de familieanamnese geen bijzonderheden.

Sinds 4 jaar heeft ze periodisch maagbezwaren; aanvankelijk bestonden deze uit misselijkheid, braken, ructus en een gevoel van volheid in de maagstreek; sinds 8 maanden heeft ze echter pijnen, komend tijdens het eten, gelocaliseerd in epigastrio. Nooit acidismusklasten.

Patiënte braakte veel, na het braken verdween de pijn en het gevoel van volheid. Ze heeft veel last van hoofdpijn, van kortademigheid na inspanning, een enkele maal heeft ze 's avonds gezwollen enkels.

Sinds 3 jaar wel eens diarrhoe, zonder een oorzaak hiervan te kennen. Sinds 3 jaar af en toe tongpijnen; ze heeft dan blaasjes aan de punt van de tong. Gedurende 1½ jaar heeft ze fissuren in de mondhoeken gehad, sinds eenige maanden zijn deze niet meer aanwezig.

Patiënte draagt sinds 3 jaar een tandprothese.

Menstruatie op 13e jaar aangevangen, vaak eenige dagen te vroeg, duur 5 dagen, niet profuus.

Ze verdraagt melk en pap slecht; ze reageert hierop met diarrhoe.

Voor 3 jaar opgenomen in een andere ziekeninrichting; naar haar mededeeling bedroeg het haemoglobine-gehalte toen 45 %. Ze zou ook met lever behandeld zijn.

Thuis gebruikte ze voortdurend vleesch en groenten. Het laatste jaar echter, in verband met haar meerdere maagklachten, at ze zelden vleesch en geen groenten, meest alleen rijst en beschuit.

Status praesens. Patiënte is een normaal gebouwde vrouw in goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen oedemen.

Aan de nagels geen afwijkingen.

Pols: frequentie 81, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 120, minimaal 80.

Tandstelsel: bovenkaak prothese, aan de onderkaak reeds enkele kiezen getrokken, nog enkele carieus.

Tong: rood en glad, papillen atrophisch.

Glandula thyroidea: niet vergroot.

Longen: geen afwijkingen.

Hart: iets naar links verbreed, een systolisch geruis aan de punt en een versterkte 2e pulmonaaltoon.

Milt even palpabel, ook lever even palpabel.

Reflexen: beiderzijds levendig.

Urine: geen afwijking.

27/V 31. Hg. 59; Er. 5.030.000; Le. 3200; K.J. 0.73.

Benzidine-reactie in de faeces negatief, geen wormeieren.

Na proefontbijt volgens Ewald en Boas: 125 cm³. inhoud, vrij zoutzuur 5; totaal-aciditeit 18.

Röntgenonderzoek: maag ptotisch en wat ectatisch. In de long een vermeerderde tekening rechts onder, waarschijnlijk oud proces.

Patiënte wordt polyclinisch behandeld.

29/VII. Hg. 56. Nu wordt 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum en pepsinezoutzuur gegeven.

Patiënte komt voor het eerst weer terug op

11/IX. Hg. 71; Er. 4.810.000; Le. 2400.

Eos. 1½ %; St.k. 4½ %; Sg.k. 67 %; Ly. 25½ %; Gr.m. 1½ %.

De nuchtere inhoud der maag is nu 10 cm³, waarin geen vrij zoutzuur aanwezig is. Na proefontbijt: 50 cm³. inhoud, vrij zoutzuur 18 en totaal-aciditeit 46.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten bedraagt na 1 uur 2 mm., na 2 uur 5 mm., dus volgens Westergren 2 mm.

Oogonderzoek: geen afwijkingen.

Gynaecologisch onderzoek: geen afwijkingen.

18/IX. Le. 2400.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt in de nuchtere maag 30 cm³. inhoud gevonden, waarin een weinig vrij zoutzuur, totaal-aciditeit 38. Microscopisch bevat dit leucocyten en slijm.

Een uur nadat 300 cm³. thee is gebruikt, begint een lichte zoutzuur-afscheiding te komen. De hoogste zoutzuurwaarde, die bereikt wordt, is 16 met een totaal-aciditeit van 28.

19/IX. Hg. 71; Er. 4.320.000; Le. 3150.

Na Schmidt's dicet wordt vrij veel amyllum in de faeces aangetroffen, ook vrij veel vetzuurnaalden. Nagisting: sterk.

19/X. Hg. 75; Er. 4.620.000.

Patiënte gevoelt zich zeer goed.

V. Vrouw, 42 jaar, 16 jaar gehuwd, geen kinderen, 3 à 4 maal een abortus gehad zonder groot bloedverlies echter, de laatste maal 2 jaar geleden. Vader overleden aan tuberculose. In de familieanamnese verder geen bijzonderheden.

Sinds 5 jaar heeft ze last van moeheid, energieloosheid en beklend gevoel op de borst na inspanning. De laatste 2 maanden ook last van

duizeligheid gekregen; ze heeft echter geen hoofdpijnen of hartkloppingen. Sinds 2 jaar last bij het slikken; de pijnlijke plaats wijst patiënt aan ter hoogte van het cricoid.

De laatste jaren is haar gezichtsscherpte afgenomen. Tegen den tijd der menstruatie heeft ze vaak blaartjes op de tong. Sinds $\pm$ 2 jaar eczeem en kloofjes aan de mondhoeken. Vanaf haar 18e jaar draagt ze reeds een kunstgebit.

Ontlasting dagelijks, éénmaal, goed gevormd.

Voor 10 jaar zou ze een maand diarrhoe gehad hebben, sinds dien echter niet meer. De menstruatie is begonnen op haar 18e jaar, was tot voor 2 jaren geregeld, elke 4 weken, nu echter onregelmatig met 4 tot 8 weken tusschentijd. Duur 2 dagen, weinig.

De eetlust was altijd vrij goed, na het eten heeft ze wel een zwaar gevoel in de maagstreek. Wat de voeding in het algemeen betreft, dagelijks werd vleesch en groenten gebruikt, zelfs veel groenten.

Als meisje heeft ze niet aan bloedarmoede geleden, ook heeft zij zich toen niet „slap” gevoeld.

Status praesens. Patiënte is een bleeke, maar flink gebouwde vrouw in goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen vergroote lymphklieren.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 96, regulair, aquaal.

Bloeddruk: 125 maximaal, minimaal 65.

Conjunctivae: weinig geïnjecteerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Aan de mondhoeken beiderzijds een fissuur.

Geen enkele tand of kies meer aanwezig, prothese zoowel boven als onder.

Tong: rood, glad, papillae atrophisch, de pharynx rood.

Glandula thyreidea: niet vergroot.

Longen: geen afwijkingen.

De hartpuntstoot is voelbaar in de 5e intercostale in de medioclaviculair lijn, iets verbreed. De hardofheid is niet vergroot. Over alle ostia is een systolische soufflé hoorbaar.

De lever is bij diepe inspiratie $\pm$ 2 cm. onder den ribbenboog palpabel, de rand is vast. De milt is niet palpabel.

Reflexen: de linker kniepeesreflex en achyluspeesreflex zijn niet op te wekken. Rechts: zijn deze licht aanwezig.

Geen pathologische reflexen.

Urine: geen afwijking.

14/X 31. Hg. 38; Er. 3.570.000; Ret. 0.2 %; Le. 10.600; K.I. 0.68.

Eos. $2\frac{1}{2}$ %; Bas. 2 %; St.k. $1\frac{1}{2}$ %; Sg.k. 60 %; Ly. $28\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $5\frac{1}{2}$ %.

Geen kernhoudende roode bloedlichaampjes, lichte anisocytose en poikilocytose.

Occult bloed is in de faeces niet aanwezig.

Bij het oogonderzoek wordt gevonden: de pupil o.d., vooral aan de temporale zijde wat bleek. Maculastreek: eenige gele vlekjes. Lenzen: cataracta punctata.

In de nuchtere maag wordt slechts weinig maaginhoud aangetroffen; er is geen vrij zoutzuur in aanwezig. Microscopisch worden hierin vrij veel leucocyten en slijm gevonden. Pepsine is slechts weinig aanwezig.

Bij gefractioneerd maagonderzoek werd ook na een subcutane injectie van $\frac{1}{2}$ cm³. histamine geen vrij zoutzuur verkregen. De hoogste totaal-aciditeit, die bereikt werd, bedroeg 8.

Na histamine werd meer pepsine gevonden dan in den nuchteren maaginhoud, doch minder dan normaal.

De reactie van Wassermann, Kahn en Müller: negatief.

Röntgenologisch onderzoek van de maag: aan de bulbus duodeni eenige lichte onregelmatigheden. Na 5 uur geen rest.

Bij een herhaald onderzoek acht de röntgenoloog een ulcus duodeni wel zeer onwaarschijnlijk.

Het telecardiogram laat een normaal hart zien. In de rechterlong bevinden zich enkele kalkhaardjes.

Gynaecologisch onderzoek: de uterus is iets naar rechts verschoven. Verder geen afwijkingen.

De bezinkingssnelheid (bepaald bij een haemoglobine-gehalte van 40 Sahli) is na 1 uur 4 mm., na 2 uur 14 mm., naar Westergren dus $5\frac{1}{2}$ mm.

Bij bacteriologisch onderzoek is de urine steriel. Den 17en October wordt begonnen met 1.5 g. pulvus ferri reducti per dag.

20/X. Hg. 40; Er. 3.870.000; Le. 8200.

21/X. Ret. 1.83 %.

23/X. „ 3.4 %.

28/X. „ 2.04 %; 3 maal daags 20 dr. zoutzuur-pepsine.

2/XI. „ 1.87 %.

5/XI. Hg. 54; Er. 4.390.000.

9/XI. Ret. 0.8 %.

12/XI. „ 0.5 %. Patiënte gaat naar huis.

19/XI. „ 0.48 %. Hg. 64; Er. 4.600.000; Le. 8700.

Eos. 2 %; Bas. 1 %; St.k. —; Sg.k. 66 %; Ly. $25\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $5\frac{1}{2}$ %.

26/XII. Hg. 68.

Tijdens de behandeling met ferrum reductum zijn de moeheid, de lusteloosheid, het gevoel van beklemming op de borst, de kloofjes aan de mondhoeken en de slikbezwaren verdwenen. Voor het vertrek uit de inrichting werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek verricht. Na een histamine-injectie werd nu slechts in een enkele portie vrij zoutzuur gevonden tot een zuurgraad van 12. De hoogste totaal-aciditeit bedroeg 24.

26/XII. Patiënte is nu 14 dagen thuis geweest en heeft al haar

werkzaamheden kunnen verrichten. Ze voelt zich uitstekend, heeft 's avonds nog een pijnlijk moe gevoel in den rug; ze is echter overdag nooit moe meer, heeft geen beklemming meer op de borst, geen slikbezwaren meer en geen kloofjes aan de mondhoeken.

VI. Vrouw, 38 jaar, 8 kinderen. Het 8e kind aan pneumonie overleden. In de familieanamnese verder geen bijzonderheden.

Sinds 4 jaar, na de bevalling van het 7e kind, voelt patiënte zich moe, heeft last van hoofdpijnen, hartkloppingen en beklemdheid op de borst bij trappen loopen. Bij de 7e bevalling heeft ze een zwaar bloedverlies geleden. Bij verdere navraag blijkt echter, dat haar klachten na de laatste bevalling verergerd zijn. Vanaf de geboorte van haar 3e kind, 11 jaar geleden, heeft zij zich eigenlijk nooit meer geheel flink en opgewekt gevoeld.

Sinds $\pm$ 8 jaar krijgt zij bij tijden blaasjes op de punt van de tong, aan de binnenzijde der lippen en in de mondhoeken. Gedurende deze 8 jaren had ze meerdere aanvallen van diarrhoe, zonder dat ze een reden hiervoor wist.

Sinds 10 jaren reeds last van platte en schepvormig naar boven gebogen nagels, die gemakkelijk scheuren; ook van kloofjes in de vingertoppen. Deze laatste zijn pijnlijk, zoo pijnlijk, dat ze er geen knoopjes mee kan vastmaken.

Na de 7e bevalling heeft ze geen zware bloedingen meer gehad.

Sinds $\pm$ 4 jaar heeft patiënte 's avonds in bed last van prikkelingen in de beenen; geen micrenkruipen of doofheid, doch meer trekkingen. Ze kon de beenen niet stil houden. Ze loopt echter uitstekend.

Veel last van haaruitval, ook reeds $\pm$ 10 jaar.

Tot haar 34e jaar was het tandstelsel uitstekend, daarna in 2 jaar tijds alle tanden en kiezen verloren.

Menstruatie: op 13e jaar begonnen, wel eens een paar dagen over tijd. De laatste jaren echter zeer onregelmatig, met 4 tot 7 weken tusschenpauze; niet profuus, duur 3 à 4 dagen.

Als meisje was ze flink, ze heeft nog nooit „staal” gebruikt.

Eetlust: altijd uitstekend, at steeds groene groenten, 1 maal per week vleesch.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde, bleek uitzijende vrouw in goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen oedemen.

De nagels zijn plat, weinig glanzend en lepelvormig gebogen. In de vingertoppen kleine kloofjes. Ook aan de mondhoeken kloofjes.

Pols: frequentie 72, regulair, aquaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 70.

Conjunctivae: weinig geïnjectieerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tandstelsel: boven en onder prothese.

Tong: atrophisch aan de randen.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

Lougen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Lever en milt: niet palpabel.

Peesreflexen: normaal aanwezig.

Urine: geen afwijking.

Op 18/XI 1931: Hg. 35; Er. 3.823.000; Ret. 0.52 %; Le. 6700, K.I. 0.59. Thrombocyten 200.000.

Eos. 3 %; Bas. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 3 %; Sg.k. 48 %; Ly. $38\frac{1}{2}$ %; Gr.m. 7 %.

Anisocytose en poikilocytose.

De reactie van Wassermann, Kahn en Müller: negatief.

Benzidine-reactie in de facces negatief.

Het bilirubine-gehalte van het bloed, bepaald naar Hijmans v. d. Bergh: directe reactie: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt in de nuchtere maag 20 cm³. inhoud gevonden, waarin geen vrij zoutzuur is aan te toonen, wel echter vele leucocyten, slijm en epitheelcellen. Geen pepsine.

Na thee wordt geen vrij zoutzuur gevonden. Na een subcutane injectie van een $\frac{1}{2}$ cm³. histamine is in een portie de congorreactie zwak positief; er is echter te weinig vloeistof om te titreeren. Pepsine is na de histamine-toediening aanwezig, doch ook sterk verminderd.

19/XI 31. 3 maal 1 g. ferrum reductum en 3 maal 15 dr. pepsine-zoutzuur.

25/XI 31. Hg. 38; Ret. 2.3 %; enkele normoblasten.

31/XI 31. Hg. 53; Er. 3.970.000; Ret. 5.88 %; Le. 5100.

4/XII 31. Ret. 2.82 %.

8/XII 31. Hg. 66; Er. 4.690.000; Ret. 1.51 %; Le. 4400.

11/XII 31. Hg. 69; Er. 4.700.000; Ret. 0.77 %; Le. 3000.

5/1 32. Hg. 70.

Gepaard aan de verbetering van het haemoglobine-gehalte ging een vermindering van de klachten.

30/XI. Prikkelingen in de beenen en duizeligheid minder; nog wel flink moe; nog diarrhoe en hartkloppingen.

4/XII. Patiënte gevoelt zich niet zoo moe meer, heeft geen diarrhoe gehad, wel hartkloppingen. Prikkelingen in de beenen zijn nog slechts zeer weinig aanwezig. Geen last meer van kloofjes in de vingers.

8/XII. De moeheid is nu aanmerkelijk veel minder. Nog wel hoofdpijn en hartkloppingen, doch belangrijk minder dan voorheen. Geen prikkelingen meer in de beenen; patiënte slaapt goed.

11/XII. Nog moe na inspanning; aanduiding van hartkloppingen, ook hoofdpijnen nog aanwezig.

18/XII. Niet meer moe, hartkloppingen zeer weinig.

29/I 32. Aan de basis der nagels is reeds een belangrijke verbetering te bespeuren. Patiënte voelt zich nu uitstekend.

VII. Vrouw, 44 jaar, ongehuwd. Moeder overleden aan tuberculose op 73-jarigen leeftijd. Vader lijdt aan diabetes, chronisch rheuma en arteriosclerose. Een zuster zenuwziek.

Patiënte wordt opgenomen voor chronisch rheuma. Het blijkt echter, dat ze ook kortademig is, zich altijd moe gevoelt, na inspanning hoest, last heeft van duizeligheid, „sterretjes zien” en hartkloppingen. Deze klachten bestaan reeds 4 à 5 jaar; in den aanvang waren ze slechts gering, langzamerhand namen ze echter toe.

Patiënte heeft 's avonds wel eens swelling van de voeten. Reeds heeft ze gedurende eenige jaren blaartjes aan de tong en lippen, ook een enkele maal een kloofje aan den mondhoek. Reeds jarenlang heeft zij last van haaruitval. Het gebit is geheel normaal, de ontlasting traag; ze heeft wel eens diarrhoe, zonder hiervoor een reden te kennen, hierbij nooit slijm of bloed.

Menstruatie: op haar 12e jaar begonnen, om de 4 weken, duur 5 dagen, niet profuus.

Als meisje leed ze niet aan anaemie en gevoelde zich niet vlug moe. Op 19e jaar angina. Sinds 5 jaar rheuma.

Status praesens. Patiënte verkeert in een goeden algemeenen voedingstoestand. Behoudens haar afwijkingen aan de gewrichten worden gevonden:

In de beide oksels enkele vergrootte lymphklieren.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 82, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 130, minimaal 75.

Conjunctivae: weinig geïnjecteerd, conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tandstelsel: mist eenige kiezen, de rest gaaf.

Tong: randen atrophisch.

Glandula thyreoidea vergroot, vrij vast van consistentie, geen geruisch te hooren.

Longen: geen afwijkingen.

Hart: niet vergroot. Tonen: zuiver.

Lever: een vinger onder den ribbenboog palpabel. Milt: niet palpabel.

Reflexen: normaal aanwezig.

Urine: geen afwijking.

4/VIII 31. Hg. 54; Er. 3.930.000; Le. 3900; K.I. 0.88.

Eos. 4%; St.k. 7%; Sg.k. 59%; Ly. 25%; Gr.m. 5%.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Reactie van Wassermann, Müller, Kahn: negatief.

Bij herhaald gefractioneerd maagonderzoek wordt ook na histamine

geen vrij zoutzuur aangetroffen, de hoogste totaal-aciditeit varieert tusschen 11 en 18. In den nuchteren maaginhoud worden slijm en leucocyten gevonden. Pepsine is slechts bij één onderzoek na histamine-injectiee aantoonbaar, echter zeer sterk verminderd. Hier bestaat dus een bijna totale achylia gastrica.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: na 1 uur 31 mm., na 2 uur 58 mm., dus volgens Westergren 30 mm.

Na toediening van 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum en pepsine-zoutzuur verdwijnen geleidelijk de anaemische klachten en stijgt het haemoglobine-gehalte tot 82 S. en het erythrocytenaantal tot 5.050.000.

VIII. Vrouw, 40 jaar, gehuwd, 2 kinderen, 1 maal abortus. De familieanamnese levert verder geen bijzonderheden op.

Sinds $\pm$ 8 jaar, sedert de geboorte van het eerste kind, is ze vlug moe, lusteloos en energieloos. Geleidelijk zijn deze klachten vermeerderd en traden ook duizeligheid en oorsuizingen op. Geen hartkloppingen, geen zwelling aan de voeten, wel de laatste jaren een beklemd gevoel op de borst.

Sinds $\pm$ 5 à 6 jaar af en toe blaartjes aan den rand van de tong, gedurende dezen tijd ook af en toe diarrhoe. Deze bestond uit breiige defaecatie, eenige malen daags. De nagels scheurden niet vlug in, aan de mondhoeken nooit kloofjes gehad, wel veel last van haaruitval. De eetlust was altijd goed, ze gebruikte veel groenten en dagelijks vleesch.

Menstruatie: op 13e jaar begonnen, regelmatig om de 4 weken, duur 5 dagen, niet profuus. Sinds 3 jaar om de 3 weken, niet profuus.

Vanaf haar 7e jaar veel last van hoofdpijnen, na haar 13e jaar ontwikkelden zich migraine-aanvallen. Op 17-jarigen leeftijd zou zij aan anaemie geleden hebben. Sinds dien tijd is zij nooit meer zoo flink als vroeger geweest. Voor 14 jaar appendectomie. Geen andere ziekte in de anamnese.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw, in goeden algemeen en voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen oedemen.

Aan de nagels geen afwijkingen.

Pols: frequentie 76, regulair, aequaal.

Tandstelsel: meerdere geplombeerde tanden en kiezen.

Tong: niet atrophisch.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

Longen: geen afwijkingen.

Hart: niet vergroot. Tonen: zuiver.

Milt en lever: niet palpabel.

Reflexen: normaal aanwezig.

Urine: geen afwijking.

Hg. 60; Er. 4.010.000; Le. 5000; K.I. 0.99.

Eos. 1½ %; St.k. 9 %; Sg.k. 55 %; Ly. 29½ %; Gr.m. 5 %.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

In de nuchtere maag wordt 15 cm³ inhoud gevonden. Geen vrij zoutzuur, leucocyten, slijm en epitheelcellen. Bij gefractioneerd maagonderzoek geen vrij zoutzuur; de hoogste totaal-aciditeit bedraagt 14. Na de thee is pepsine aantoonbaar, doch sterk verminderd.

Onder ijzertherapie steeg het haemoglobine-gehalte snel tot 75 Sahli. De moeheid en de hoofdpijnen verdwenen spoedig.

IX. Vrouw, 56 jaar, 1 zoon, in de familieanamnese verder geen bijzonderheden. Geen abortus.

Vanaf haar kindsheid voelt patiënte zich reeds slap en moe, na de bevalling vermeerderden deze klachten belangrijk, zoodat ze na de bevalling 5 maanden te bed heeft moeten liggen. Ook heeft ze andere anaemische klachten, duizeligheid enz.

Tongpijn heeft ze alleen na het eten van druiven. Meerdere malen krijgt ze diarrhoe zonder dat ze een reden hiervoor kan aangeven.

De nagels zijn bros en scheuren vlug in.

De eetlust is minder goed, ze heeft tegenzin in vleesch. Ze gebruikt ook niet veel groenten.

Menses: op 11e jaar begonnen; menopauze op 53e jaar aangevangen. Menses geregeld geweest.

Ze heeft nooit zware bloedingen doorstaan.

Als meisje van 16 jaar was ze groot, slap en dik.

Ze gebruikte veel arsenicumdruppels, geen „staal”.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw in zeer goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen oedemen.

Tong: iets atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: geen afwijking.

Hg. 47; Er. 4.530.000; Le. 5700; K.I. 0.67.

St.k. 5 %; Sg.k. 57 %; Ly. 27 %; Gr.m. 11 %.

Anisocytose en poikilocytose.

In de nuchtere maag is 20 cm³ inhoud aanwezig. Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt in geen enkele portie vrij zoutzuur gevonden. De hoogste totaal-aciditeit bedraagt 8. Pepsine is slechts weinig aanwezig.

In den nuchteren maaginhoud: weinig[†] slijm, weinig leucocyten, enkele epitheliën.

Patiënte is niet voor verder onderzoek teruggekomen.

X. Vrouw, 49 jaar.

Sinds geruimen tijd heeft ze reeds last van benauwdheid na inspanning, duizeligheid en moeite bij het slikken. Dit laatste reeds sedert 10 jaren, den laatsten tijd echter verergerd. Haar kleur werd geleidelijk meer bleekgeel. Ze zou ook wel eens dikke oogleden gehad hebben. De eetlust is minder goed. Menses geregeld. Ze heeft veel last van haaruitval.

Licht oedeem aan de onderste extremiteiten.

Pols: frequentie 112, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 160, minimaal 75.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

Longen: geen afwijkingen.

Hart: ictus in de 5e intercostale binnen de medioclaviculair lijn; het hart iets naar rechts vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia, het luidst aan de basis. Eerste toon aan de punt verdubbeld. Versterkte 2e pulmonaaltoon.

Abdomen: meteoristisch. Geen tumor palpabel.

Lever: 2 vingers onder den ribbenboog palpabel, glad, rand matig stomp, pijnlijk bij druk. Milt: 2 à 3 vingers palpabel.

Reflexen: rechter patellairreflex iets hooger dan linker.

Urine: urobiline +¹⁾.

Benzidine-reactie in de faeces negatief. In de nuchtere maag geen vrij zoutzuur. Na proefontbijt volgens Ewald en Boas geen vrij zoutzuur. 7/VI 31. Hg. 28; Er. 3.250.000; K.I. 0.55; Lc. 3400.

Röntgenologisch onderzoek: aan oesophagus en maag geen afwijkingen. 30/VI wordt begonnen met de verstrekking van 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum en 3 maal daags 15 druppels pepsine-zoutzuur.

21/VII. De benauwdheid is minder; patiënte ziet er beter uit. Het haemoglobine-gehalte is nu 55 Sahli.

De slikbezwaren zijn geheel verdwenen. Parallel met de verbetering in de andere stuwingsverschijnselen ging het verdwijnen van de urobiline in de urine. Urobiline nu niet meer aanwezig in de urine.

11/VIII. Patiënte voelt zich uitstekend. Het haemoglobine-gehalte bedraagt nu 75 Sahli.

XI. Man, 47 jaar.

Sedert 3 jaar klachten over moeheid en hoofdpijnen. Zijn kleur is daarbij meer geelbleek geworden. De laatste maanden heeft hij een zeer slechte eetlust. Hij is in 3 maanden 20 pond afgevallen.

Sinds 1 maand klaagt hij over blaartjes aan de tong.

Drie jaar geleden zou hij gedurende 3 à 4 maanden kloofjes in de

¹⁾ + positief.

++ sterk positief.

+++ zeer sterk positief.

mondhoeken gehad hebben. In de laatste jaren eveneens veelvuldig diarrhoe.

Zestien jaar geleden heeft hij maagpijn en last van het maagzuur gehad. Status praesens. Patiënt is een flink gebouwd man.

Geen oedeem.

Pols: frequentie 88, regulair.

Bloeddruk: maximaal 125, minimaal 75.

Oogen: pupilreflex aanwezig.

Conjunctivae: weinig geïnjecteerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Lingua scrotalis, niet atrophisch.

Hart en longen: geen afwijking.

Lever: iets vergroot, vast. Milt: niet palpabel.

Reflexen: niet op te wekken. Romberg: negatief. Sensibiliteit: ongestoord.

Urine: urobiline ++.

Rectaal onderzoek: geen afwijking.

11/VI 31. Hg. 49; Er. 4.320.000; Le. 11.500; K.I. 0.71.

Sg.k. 70 %; Ly. 25 %; Gr.m. 5 %.

In het uitstrijkpraeparaat veel thrombocyten, verder geen afwijking.

Het bilirubine-gehalte in het bloed, bepaald volgens H ij m a n s v. d. B e r g h: directe reactie: negatief; indirecte reactie: 0,4 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, M ü l l e r, K a h n: negatief.

Na proefontbijt: geen vrij zoutzuur. Totaal-aciditeit: 6.

Benzidine-reactie in de faeces na vleeschloos dieet: negatief.

Herhaald maagonderzoek levert ook na histamine-injecties geen vrij zoutzuur op.

Patiënt wordt dagelijks 6 maal 500 mg. pulvus ferri reducti en 3 maal 15 druppels zoutzuur-pepsine voorgeschreven. De behandeling heeft echter niet in de ziekeninrichting plaats, doch polyclinisch.

Het haemoglobine-gehalte blijft ongeveer gelijk.

27/VII: Hg. 51.

17/VIII: „ 57.

Geen urobiline in de urine.

Nu wordt hem geadviseerd dagelijks 4 ons lever te gebruiken, terwijl de ijzertherapie wordt gestaakt.

31/VIII. Hg. 59. Wederom wordt nu overgègaan op ijzertherapie; 6 maal 500 mg. ferrum reductum.

14/IX: Hg. 70.

12/X: patiënt maakt het uitstekend.

2/I 32. Het haemoglobine-gehalte bedraagt 70 S.

Voor 3 à 4 weken zou hij weer blaartjes op de tong hebben gehad. Den laatsten tijd geen diarrhoe.

Hij voelt zich niet meer moe, heeft geen hoofdpijnen meer en is opgewekt.

XII. Vrouw, 35 jaar, één kind in leven, één kind levenloos geboren, 5 maal abortus. Echtgenoot gezond. In de familieanamnese verder geen bijzonderheden.

Sinds $\pm$ 6 jaar klaagt ze over moeheid en beklemdheid op de borst na inspanning. Van andere anaemische klachten als hoofdpijnen, duizeligheid, enz. heeft ze nooit last.

Reeds 10 jaar heeft ze afwijkingen aan de nagels; deze werden eerst plat, daarna hol, daarbij scheurden ze vlug in. Jarenlang heeft ze ook reeds kloofjes in de vingertoppen, waar ze veel pijn van ondervindt bij haar werkzaamheden.

Gedurende 4 à 5 jaar heeft ze kloofjes aan de mondhoeken. De laatste maanden kreeg ze ook pijnen aan de tong en zag ze daarop blaartjes. Ze heeft veelvuldig aanvallen van diarrhoe. De eetlust is matig, reeds van haar kindsheid of heeft ze een zwaar gevoel in de maagstreek.

Menses: op 16e jaar aangevangen, de laatste jaren dikwijls onregelmatig en slechts een dag durend.

Als meisje heeft ze niet aan anaemie geleden.

De laatste jaren zou ze eczeem aan een der onderbenen hebben. Reeds jarenlang heeft ze last van uitvallen van het haar.

Uit haar voorgeschiedenis valt nog te vermelden, dat in 1924 in verband met het feit, dat ze meerdere malen een abortus doormaakte, de reactie van Wassermann in het bloed werd verricht. Deze reactie was negatief, doch de reactie van Meinekke en Sachs-Georgi positief.

Bij haar echtgenoot werd hetzelfde onderzoek verricht. De reactie van Wassermann bleek zwak positief, de andere reacties waren echter negatief. Bij patiënte werd met een gemengde kuur van neosalvarsan en kwik aangevangen. Deze heeft ze slechts voor ongeveer de helft volgehouden, daarna heeft ze zich aan de behandeling onttrokken.

In 1926, 1927 en 1932 waren alle bovengenoemde reacties in het bloed negatief.

Status praesens. Patiënte is een graciel gebouwde, niet anaemisch uitziende vrouw in matigen voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Oedemen: het rechter onderbeen is licht oedeematus (ze heeft varices aan dit been).

Huid: aan de vingers doch vooral aan de vingertoppen meerdere kleine kloofjes. Alle nagels zijn „Hohnägel“. (koilonychie.) Aan het rechter onderbeen eczeem. Aan de mondhoeken kloofjes.

Pols: frequentie 84, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 85.

Conjunctivae: matig geïnjecteerd. Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tong: de randen zijn iets glad.

Tandstelsel: reeds gedurende 6 jaar draagt ze beiderzijds een prothese.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Milt en lever: niet palpabel.

Peesreflexen: normaal.

Urine: geen afwijking.

28/I 32. Hg. 38; Er. 3.050.000; Le. 6300; K.I. 0.8; Ret. 0.84 %.

Eos. 6 %; Bas. 1 %; St.k. 2 %; Sg.k. 62 %; Ly. 22 %; Gr.m. 7 %.

De segmentkernige leucocyten vertoonen hypersegmentatie.

In het roode bloedbeeld: lichte anisocytose en poikilocytose, geen kernhoudende roode bloedlichaampjes.

Reactie van Wassermann, Kahn, Müller: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief; wormeieren: negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur. Pepsine is aanwezig, doch sterk verminderd.¹⁾

XIII. Vrouw, 42 jaar, ongehuwd. In de familie-anamnese geen bijzonderheden, die van belang zijn.

Sinds 6 jaar voelt patiënte zich moe; deze moeheid werd geleidelijk erger. De laatste jaren kreeg ze er anacmische klachten bij, zooals duizeligheid, hoofdpijnen, hartkloppingen. Reeds jarenlang heeft ze af en toe diarrhoe, zonder daar een oorzaak voor te kennen.

Als kind van 9 maanden heeft ze een acute paraplegie van alle extremiteiten gekregen. De verlamming in de armen was voorbijgaand, de beenen zijn echter paralytisch gebleven.

Tusschen het 7e en het 10e jaar des zomers vaak buikkolicken met slijm en bloeddiarrhoe.

In de puberteit heeft zich een scoliose ontwikkeld.

Na haar 15e jaar heeft ze maagklachten gekregen, acidismusklachten, een enkele maal vomitus. Op haar 20e jaar zou ze een donkere massa gebrakt hebben (haematemesis?).

Op haar 29e jaar is wegens algemeene zwakte en hypermenorrhoe een myoma uteri verwijderd. Sindsdien heeft ze niet meer gemenstrueerd.

Op 30-jarigen leeftijd heeft ze griep met bronchitis doorgemaakt, in aansluiting waaraan ze een darmbloeding kreeg (?).

Daarna zou ze jarenlang een dragelijk bestaan geleden hebben tot de laatste jaren de moeheid verergerde. Daardoor werd ze in een andere ziekeninrichting opgenomen, waar in de faeces bloed gevonden zou zijn. Ze werd met meerdere bloedtransfusies behandeld, ze kreeg tevens leverpraeparaten.

¹⁾ 23/II 32. Onder behandeling met 3 maal daags 1 g. ferrum reductum en pepsine-zoutzuur is het haemoglobine-gehalte en het erythrocyten-aantal gestegen tot 58 S. en 3.750.000 erythrocyten.

Status praesens. Patiënte is een bleek uitziende kleine vrouw met sterke deformiteit van de thorax, in goeden algemeenen voedings-toestand.

De spieren aan beide beenen zijn atrophisch.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 72, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 152, minimaal 100.

Conjunctivae: weinig geïnjicieerd.

Tong: glad, glanzend, atrophische papillen.

Tandstelsel: zeer veel carieuze kiezen.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

De thorax is door een sterke kyphoscoliose vervormd. Bchoudens eenigszins scherp ademgeluid rechts, verder geen afwijkingen in de longen.

Het hart is niet duidelijk vergroot. De hartpuntstoot is niet te voelen. Over alle ostia is een systolisch geruisch te hooren.

Abdomen: geen afwijking. Lever: even palpabel. Milt: niet vergroot.

Reflexen aan de onderste extremiteiten opgeheven. Geen pathologische reflexen, de sensibiliteit is ongestoord.

Urine: geen afwijking.

De benzidine-reactie in de faeces is positief.

5/XII 30. Hg. 25; Er. 2.550.000; Le. 6100; K.I. 0.63.

Eos. 2 %; St.k. 3 %; Sg.k. 67 %; Ly. 25 %; Gr.m. 3 %.

Lichte anisocytose en poikilocytose. In de nuchtere maag zeer weinig inhoud, waarin geen vrij zoutzuur is aan te toonen. Bij gefractioneerd maagonderzoek wordt ook na subcutane injectie van $\frac{1}{2}$ cm³. histamine geen vrij zoutzuur gevonden. De hoogste totaal-aciditeit bedroeg 8.

De reacties van Wassermann, Müller en Kahn waren negatief.

Bij herhaald gefractioneerd maagonderzoek was het reeds na 10 minuten niet meer mogelijk om 10 cm³. inhoud uit de maag te hevelen. Na histamine werd slechts eenmaal een zwakke blauwkleuring van het congapapier waargenomen.

Het bilirubine-gehalte in het bloed, bepaald volgens H ij m a n s v. d. Bergh: directe reactie: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

Bezinkingssnelheid, bepaald bij een haemoglobine-gehalte van 40 Sahli, bedroeg: na 1 uur 15 mm., na 2 uur 31 mm., volgens Westergren 15 mm.

De fundus van het oog was anaemisch.

Verder geen bijzondere afwijking.

Bij herhaald röntgenonderzoek van de maag werden geen afwijkingen gevonden. Aan het colon waren op de röntgenfoto divertikels zichtbaar.

Voortdurend werden de faeces op occult bloed onderzocht. Meerdere malen was de benzidine-reactie positief, meestentijds echter negatief. Wormeieren waren niet aanwezig.

Na Schmidt's dieet bleek de vertering goed. Patiënte zou slecht op ferrum reductum reageeren, weigerde daarom dit in te nemen.

12/XII 1930 werd begonnen met 3 maal daags een theelepel idosan en tevens met pepsine-zoutzuur.

28/I 31 werd overgegaan op 3 maal $1\frac{1}{2}$ theelepel idosan, terwijl deze dosis 17/III tot 3×2 theelepels verhoogd werd.

29/XII 30. Hg. 30; Er. 3.010.000.

9/I 31. „ 41; „ 3.680.000.

7/II. „ 42; „ 3.920.000; Le. 3900.

Eos. $2\frac{1}{2}\%$; Bas. 1% ; St.k. $1\frac{1}{2}\%$; Sg.k. $51\frac{1}{2}\%$; Ly. 40% ; Gr.m. $3\frac{1}{2}\%$.

6/III. Hg. 55; Er. 4.830.000; Le. 5600.

23/III. „ 63.

7/IV. „ 68.

24/IV. „ 73; Er. 4.900.000; Le. 7200.

Bij een haemoglobine-gehalte van 73 Sahli werd nogmaals de bezinkings-snelheid der erythrocyten bepaald. Deze bedroeg na 1 uur 8 mm.; na 2 uur 23 mm.; volgens Westergren dus 10 mm.

Met het stijgen van het haemoglobine-gehalte verdwenen haar klachten. Door de thoraxdeformiteit bleef ze iets kortademig. De moeheid verdween echter geheel, zoo ook de hoofdpijn en de duizeligheid. Patiënte werd weer opgewekt.

Een half jaar na het vertrek uit de ziekeninrichting schreef ze, dat ze zich uitstekend voelde. Thuis gebruikte ze pepsine-zoutzuur door, idosan echter niet.

XIV. Man, 44 jaar, moeder overleden bij een bevalling. Geen ziekten verder in de familie.

Sinds 5 maanden last van moeheid, werd daarbij bevestigd. Verder had hij geen enkele anaemische klacht, geen tongpijn; de eetlust was uitstekend, en hij was niet vermagerd. Geen diarrhoe. Nooit had hij eenige afwijking aan de ontlasting opgemerkt.

Voor 12 jaar was hij geopereerd voor een maagzweer, 3 jaar geleden had hij aan longontsteking geleden.

Status praesens. Patiënt is een bleke, flink gebouwde man in matigen voedingstoestand.

Enkele lymphklierijtjes in oksel en liezen te voelen.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 72, regulair, aquaal.

Bloeddruk: maximaal 105, minimaal 50.

Conjunctivae: weinig geïnjectieerd.

Tandstelsel: in zeer slechten staat.

Tong: vochtig, licht beslagen.

Hart: niet vergroot. Aan alle ostia een systolisch geruisch hoorbaar.

Abdomen: geen afwijking. Lever noch milt palpabel.

Reflexen: levendig. Geen pathologische reflexen.

Urine: geen afwijking.

Op 29/V 31: Hg. 24; Er. 2.770.000; Le. 4900; K.I. 0.54.

Eos. 1 %; St.k. 1 %; Sg.k. 66 %; Ly. 24 %; Gr.m. 8 %.

Anisocytose en poikilocytose.

In de maag wordt nuchter geen vrij zoutzuur gevonden, ook geen melkzuur. Na proefontbijt is de congo-reactie weder negatief. De totaal-aciditeit bedroeg 14.

Bij herhaald röntgenologisch onderzoek van de maag werd aan deze een gastro-enterostomie gevonden en de teekenen van een maagresectie. Er was na 5 uur geen rest aanwezig. Van een ulcus of een carcinoom was geen enkele aanduiding te vinden.

Röntgenonderzoek van het colon liet geen enkel verschijnsel van tumor zien; de slijmvliessteekening was ook geheel normaal. Na vleeschvrij dieet werd bij herhaling de benzidine-reactie in de faeces positief gevonden. Een enkele maal ook negatief. Meerdere malen werd gefractioneerd maagonderzoek verricht. Steeds werd $\frac{1}{2}$ cm³. histamine subcutaan geïnjecteerd.

Slechts eenmaal werd $1\frac{1}{2}$ uur na de verstrekking van de thee en na de histamine-injectie in één portie een zeer lichte positieve congo-reactie gevonden. De hoogste totaal-aciditeit bedroeg 14. Pepsine was éénmaal geheel afwezig, bij een ander onderzoek ontbrak pepsine in den nuchteren maaginhoud en na de thee-toediening, terwijl na de histamine-injectie slechts zeer weinig aanwezig was.

Tijdens het verblijf in de inrichting kreeg hij eenige malen diarrhoe, waarin slijm en enkele „draadjes” bloed.

Bij rectoscopisch onderzoek kon het rectaal slijmvlies tot 18 cm. van de anus bezichtigd worden; er waren geen ulceraties aanwezig, wel was er veel slijm en het slijmvlies bloedde gemakkelijk.

8/VI 31. Hg. 25; Er. 3.270.000; Le. 6800; Ret. 0.6 %.

23/VI werd aangevangen met 6×200 mg. pulvus ferri reducti.

1/VII. Hg. 35; Er. 3.610.000; Le. 6100; Ret. 2.7 %.

6/VII. Hg. 42; Er. 3.840.000; Le. 4100; Ret. 2.1 %.

Eos. $3\frac{1}{2}$ %; Bas. 1 %; St.k. 3 %; Sg.k. $61\frac{1}{2}$ %; Ly. 27 %; Gr.m. 4 %.

7/VII. Hg. 44; Er. 4.080.000; Le. 6300; Ret. 3.2 %.

11/VII. Hg. 47; Er. 4.220.000; Le. 4700; Ret. 1.5 %.

8/VIII. Hg. 50; Er. 4.670.000.

6/X. „ 72; „ 5.110.000.

17/XI. „ 70; „ 5.370.000; Le. 6800.

Meerdere malen werd nog een röntgenologisch onderzoek verricht, doch

nooit werd een enkel teeken van ulcus of carcinoom van de maag gevonden.

Patiënt verricht na 15 November weer zijn werk en voelt zich uitstekend.

Toen het haemoglobine 30 Sahli bedroeg, werd patiënt behandeld met intraveneuse toediening van leverextract. Hij kreeg het equivalent van 150 g. lever. Hierna trad echter geen reticulocytenvermeerdering op.

Het gewicht is in ± 3 maanden van 64.2 kg. tot 70.3 kg. gestegen.

XV. Vrouw, 28 jaar. Haar vader is door een apoplexie getroffen, moeder gezond. 11 broers en zusters gezond, 7 jong overleden, heeft zelf een kind, oud $1\frac{1}{2}$ jaar, gezond. Voor $2\frac{1}{2}$ jaar een abortus doorgemaakt.

Sinds 6 maanden gevoelt zij zich erg moe, de laatste maanden is dit verergerd. Sindsdien heeft ze ook last van hoofdpijnen, duizeligheid, „sterretjes zien”.

De eetlust is goed. Geen enkele klacht over de maag. Ze heeft nooit tongpijnen gehad, ook geen nagelafwijkingen opgemerkt. Ontlasting een maal daags, sinds 14 dagen met wat slijm en bloed. Deze klachten van slijm en bloed bij de ontlasting heeft ze sinds 12 jaar. In den aanvang waren de bloedingen vrij sterk, doch deze zijn geleidelijk verminderd. De laatste jaren was er af en toe nog slijm en bloed om de ontlasting heen. Meestentijds had ze eenige maanden in den winter last van deze klachten. Wanneer ze eenigen tijd rust nam, verdwenen deze weer en merkte ze er geruimen tijd weer niets van.

Sinds 14 dagen heeft patiënte een kloof in de mondhoeken. Ook heeft ze wel eens last van kloofjes in de vingertoppen.

Vanaf haar 16e jaar dateeren de klachten over moeheid en lusteloosheid. Rustkuren en behandeling met hoogtezoon wisselden elkaar af.

De menses zijn op haar 16e jaar aangevangen, steeds regelmatig, niet profuus.

Status praesens. Patiënte is een asthenisch gebouwde, bleek uitziende vrouw in goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen lymphklierzwellingen.

Oedemen: geene.

Geen afwijkingen aan de nagels.

Pols: frequentie 88, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 122, minimaal 65.

Conjunctivae: goed geïnjecteerd.

Aan den linker mondhoek een kloofje.

Vele resten van carieuze tanden en kiezen.

De tong is iets atrophisch en rooder dan normaal.

Glandula thyreoidea: niet vergroot.

Longen: geen afwijkingen.

Hart: niet vergroot. Over alle ostia is een systolisch geruisch hoorbaar.

In abdomen: geen afwijking. Lever noch milt palpabel.

Reflexen: normaal.

Urine: geen afwijking.

Op 14/X 31: Hg. 56; Er. 4.520.000; Le. 9.400; K.I. 0.8. Op dezen datum wordt geen enkele reticulocyt op 1000 erythrocyten gevonden.

St.k. 2 %; Sg.k. 72½ %; Ly. 22 %; Gr.m. 3½ %.

Lichte anisocytose en poikilocytose.

Röntgenologisch onderzoek: In de longen geen afwijking. Het hart niet vergroot; aan de maag werd een intrekking aan de kleine curvatuur gevonden (waarschijnlijk vergroeiingen); geen ulcus; het colon vertoonde misschien een spasmus, verder geen afwijkingen aan het colon gevonden.

Bij gefractioneerd maagonderzoek was in de nuchtere maag weinig inhoud, waarin slijm, geen leucocyten, geen vrij zoutzuur, doch wel pepsine voorkwamen.

Na theeverstrekking en een subcutane injectie van ½ cm³. histamine werd geen vrij zoutzuur gevonden. De hoogste totaal-aciditeit, die bereikt werd, bedroeg 12. Pepsine was in alle porties aan te toonen.

Voor haar vertrek uit de inrichting werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek verricht, waarbij na een histamine-injectie in enkele buisjes vrij zoutzuur werd gevonden tot een maximum zuurwaarde van 11 en een grootste totaal-aciditeit van 25.

Bij oogonderzoek bleken er geen afwijkingen aanwezig.

Bij rectoscopie was een licht oedemateus, met kleine bloedingen bedekt, slijmvlies zichtbaar. Het was over het algemeen ook iets rooder dan normaal. Het slijm van de wand bevatte geen bijzondere bacilli.

De reactie van Wassermann: negatief, van Kahn: zwak positief, van Müller: twijfelachtig.

Bij herhaling van dit onderzoek werd gevonden: reactie van Wassermann: twijfelachtig, van Kahn: zwak positief, van Müller: twijfelachtig.

In de urine werden bij bacteriologisch onderzoek geen afwijkingen gevonden. Ook tubercel-bacillen waren niet aantoonbaar.

De faeces was goed gevormd, aan de buitenzijde met weinig bloed en slijm bedekt.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten, bepaald bij een haemoglobinegehalte van 60 Sahli, bedroeg na 1 uur 25 mm., na 2 uur 56 mm., dus volgens Westergren 26½ mm.

16/IX 31. Hg. 54; Er. 4.210.000; Le. 8200; Ret. 0.2 %.

17/X werd begonnen met 3 × daags 0.5 g. ferrum reductum.

20/X. Ret. 0.67 %.

21/X. „ 0.86 %.

23/X. „ 1.3 %. Hg. 55; Er. 4.200.000; Le. 9200.

26/X. „ 0.52 %. Hg. 57; Er. 4.350.000; Le. 7700.

27/X. Naast ferrum reductum werd begonnen met de toediening van 3 maal daags 20 druppels pepsine-zoutzuur.

28/X. Ret. 0.62 %.

30/X. „ 0.75 %.

2/XI. „ 1.3 %.

4/XI. „ 1.05 %. Hg. 60.

5/XI. 3 × daags 1 g. pulv. ferri reducti.

9/XI. Ret. 2.1 %.

12/XI. „ 1.85 %.

19/XI. „ 0.34 %.

26/XI. Hg. 69; Er. 4.690.000; Le. 5500.

Patiënte werd 12/X uit de ziekeninrichting ontslagen. Den 19en en den 26en terugkomend voor onderzoek, deelde ze mede, dat ze alle werkzaamheden goed kon verrichten en zich in de laatste 6 à 7 jaar niet zoo goed had gevoeld als nu. Ze had geen enkele klacht meer.

XVI. Man, 29 jaar, ongehuwd. Vader 76 jaar, lijdt aan arteriosclerose. Moeder overleden op 61-jarigen leeftijd aan hartkwaal. Een broer zou veel last van maagklachten hebben.

Sinds 4 jaren heeft patiënt hongerpijnen, die echter bij gebruik van voedsel weggaan. De pijnen komen periodisch. Verder acidismus klachten.

In December kreeg patiënt last van duizeligheid, oorsuizen, hoofdpijnen, moeheid en werd bleek. Daarbij ontdekte hij zwarte ontlasting. De medicus constateerde bloed in de ontlasting en liet hem gedurende 6 weken een ulcuskuur doen. Hij bleef daarna pijnen houden; de andere klachten verdwenen echter geheel. Bloed was in de ontlasting niet meer aan te toonen en ook zijn gezicht kreeg weer de normale kleur. Patiënt heeft daarna weer flink gewerkt. Hij gevoelde zich geheel goed tot voor 14 dagen. Toen kreeg hij de klachten van duizeligheid, hoofdpijn en oorsuizen weer terug. Voor ± 8 dagen ontdekte hij weer zwarte ontlasting (lette er toen voor het eerst op).

Bij patiënt werd klinisch en röntgenologisch de diagnose ulcus duodeni gesteld.

Verder werden er geen afwijkingen gevonden.

11/VIII 31. Hg. 37; Er. 3.345.000; K.I. 0.69; Le. 4250; Ret. 0.6 %.

St.k. 2 %; Sg.k. 65 %; Ly. 26 %; Gr.m. 7 %.

Urine: urobiline +. Benzidine-reactie in de faeces: positief.

Patiënt werd op een ulcus-dieet gesteld, dat geleidelijk uitgebreid werd met eieren, pap, beschuit, enz.

20/VIII. Hg. 39; Er. 3.380.000; Ret. 0.7 %.

Ten einde na te gaan of lever ook invloed heeft op secundaire anaemieën werd 21/VIII 10 cm³. leverextract intramusculair toegediend.

24/VIII. Hg. 41; Er. 3.300.000; Ret. 1.2 %.

26/VIII. Hg. 39; Er. 3.040.000; Ret. 0.87 %.

Er trad dus den 4en of 5en dag na de injectie geen duidelijke reticulocytenvermeerdering op.

8/IX. Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

11/IX. Het dieet werd met groentepuree uitgebreid.

22/IX. Hg. 40; Er. 3.240.000; Le. 5200; Ret. 0.25 %.

Eos. 1 %; Bas. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $4\frac{1}{2}$ %; Sg.k. 56 %; Ly. 29 %; Gr.m. 9 %.

24/IX. Bij gefractioneerd maagonderzoek bleek de hoogste waarde aan vrij zoutzuur 50 te bedragen. Het aantal reticulocyten was op dezen datum 0.47 %. Daar er dus geen verschijnselen van vermeerderde regeneratie in het bloed merkbaar werden, kreeg patiënt 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum.

26/IX. Ret. 1.44 %.

27/IX. „ 2.55 %.

28/IX. „ 2.8 %. Hg. 46; Er. 4.000.000; Le. 6800.

Eos. $1\frac{1}{2}$ %; Metamyeloc. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 4 %; Sg.k. 55 %; Ly. $29\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $9\frac{1}{2}$ %.

29/IX. Ret. 3.4 %.

30/IX. „ 3.8 %.

2/X. „ 2.3 %.

6/X. „ 2.6 %. Hg. 64; Er. 4.500.000.

8/X. „ 2.2 %.

12/X. Hg. 76.

De benzidine-reactie in de faeces bleef bij voortduren negatief.

26/X verliet patiënt de ziekeninrichting.

Midden November en begin December is patiënt nogmaals voor onderzoek teruggekomen. De benzidine-reactie in de faeces was nog steeds negatief.

Het bloedbeeld was geheel normaal.

XVII. Man, 32 jaar. Moeder gezond, vader overleden aan carcinoma ventriculi. Vrouw, kinderen, broers en zusters gezond.

In December 1930 braakte patiënt plotseling groote hoeveelheden bloed. Dit herhaalde zich den nacht daarop nog eenige malen. Gelcidclijk nam zijn buik daarna in omvang toe, zoodat $3 \times$ door punctie vocht moest worden verwijderd. De laatste punctie is reeds 3 à 4 maanden geleden. In Januari zou hij ook geel hebben gezien.

Reeds gedurende $2\frac{1}{2}$ jaar voor het braken van bloed had h'j nu en dan heftige pijn in de bovenbuik. Na defaecatie verdween deze pijn. Het eten had in het geheel geen invloed op de pijn.

De voeten zouden wel eens gezwollen zijn geweest, voornamelijk echter in den tijd, toen de buik zoo opgezet was.

Defaecatie: traag, nooit ontleurd.

Urine: niet donker van kleur geweest. Geen nycturie, geen pollakisurie. Niet vermagerd, eetlust goed, gebruikt geen alcohol.

Vroegere ziekten: 3 jaar geleden zou hij gezwollen klieren in den hals hebben gehad, welke na bestraling en punctie verdwenen zijn. Geen venerische infecties.

Status praesens. Patiënt is een flink gebouwd man in goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen oedemen.

Onder de rechterkaakhoek een klein hard kliertje, beweeglijk, niet pijnlijk.

Pols: frequentie 96, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 127, minimaal 65.

Conjunctivae: matig geïnjieerd, conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tandstelsel: vele defecten.

In de longen: beiderzijds achter onder weinig crepitatie.

Het hart reikt tot de medioclaviculair lijn, geen verbreding naar rechts. Tonen luid, verdubbelde 2e pulmonaaltoon, luid systolisch geruisch aan de pulmonalis, zwak systolisch geruisch aan de aorta.

Abdomen: meer gewelfd dan normaal, geen vocht aan te toonen.

Lever: niet palpabel, percutorisch reikend tot den ribbenboog. Milt: handbreed onder den ribbenboog palpabel, vast.

Reflexen: normaal.

Urine: urobiline: ++.

14/IX 31. Hg. 25; Er. 2.220.000; Le. 1450; K.I. 0.7; Ret. 0.6 %.

Geringe poikilocytose.

Eos. 5½ %; Bas. 3 %; Metamyeloc. ½ %; St.k. 4 %; Sg.k. 56½ %; Ly. 22½ %; Gr.m. 8 %.

Benzidine-reactie in de faeces na vleeschloos dieet: negatief. Worm-eieren: niet aanwezig.

Reactie van Wassermann, Kahn, Müller: negatief.

Fragilité globulaire: Begin haemolyse bij 0.44 %, volledige haemolyse bij 0.34 % keukenzoutoplossing.

Het bilirubine-gehalte in het bloed bepaald volgens de methode Hijmans van den Bergh: directe reactie: negatief; indirecte reactie: 1.7 E.

Belastingsproef met laevulose geeft een normale bloedsuikerkromme; ook de proef met galactose leverde geen duidelijke afwijking op. Er bestond echter een belangrijke stoornis in de uitscheiding van water. Van 1 l. werd slechts 380 cm³. in 4 uur uitgescheiden.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten na 1 uur 4 mm., na 2 uur 10 mm., dus volgens Westergren 4½ mm. (bij 25 Sahli).

In de nuchtere maag weinig inhoud, geen vrij zoutzuur, totaal-aciditeit 6, veel epitheelcellen, veel leucocyten.

Bij gefractioneerd maagonderzoek werd geen vrij zoutzuur gevonden. Na $\frac{1}{2}$ cm³. histamine-injectie werd in een enkele portie vrij zoutzuur aangetroffen tot een maximale zuurgraad van 15; de totaal-aciditeit bedroeg daarbij 32.

22/IX. Hg. 27; Er. 2.410.000; Le. 1225; thrombocyten 81000; Ret. 0.89 %.

Den 24/IX wordt aangevangen met 3 maal daags 0.5 g. ferrum reductum.

28/IX. Hg. 33; Er. 2.710.000; Le. 2300; Ret. 3.3 %.

29/IX. Ret. 4.2 %.

14/X. Hg. 51; Er. 3.490.000; Le. 1700; Ret. 1.2 %.

22/X. Hg. 62; Er. 3.700.000; Le. 2400; Ret. 1.4 %.

26/X. Hg. 68; Er. 4.170.000; aantal thrombocyten 101.000.

2/XI. Hg. 75; Er. 4.730.000; Le. 1700; Ret. 1 %.

14/XII. Hg. 84; Er. 5.410.000; Le. 3600.

Het bilirubine-gehalte in het bloed werd nog meerdere malen bepaald en bijna steeds bleek de indirecte reactie verhoogd tot 1.7 E. De directe reactie was altijd negatief. Voortdurend was er urobilinurie.

Bespreking van de „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” Nolen.

Het lijdt geen twijfel, dat de gevallen I tot en met XII gerekend moeten worden tot de „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” (Nolen). Deze toch vertoonen de kenmerkende afwijkingen, de hypochrome anaemie en de a- of hypochloorhydrie. Daarbij waren infectie of bloeding als oorzaak voor deze anaemie uitgesloten.

In tegenstelling met Knud Faber en Nolen vond ik geen enkele maal een absolute achylia gastrica, maar wel een achloorhydrie of een hypochloorhydrie. De pepsine was slechts in één geval zoo goed als geheel afwezig; bij de andere was het pepsinegehalte wel altijd verminderd. Vaak waren er teekenen van ontsteking in den maaginhoud aan te toonen, zooals slijm en leucocyten.

Evenals Nolen en Davies vond ik zeer veelvuldig *tongafwijkingen* en *diarrhoe*. Nagelafwijkingen, mondhoekfissuren, slechte tanden en kiezen, en haaruitval completeerden vaak het ziektebeeld. Meerdere malen zag ik ook kloofjes in de huid der

vingers en speciaal der vingertoppen; slechts in één geval werd geklaagd over een soort van paraesthesie, die evenwel meer den indruk van een motorisch prikkelingsverschijnsel maakte. Paraesthesieën, zooals deze bij anaemia perniciosa voorkomen, deden zich bij mijn gevallen niet voor.

De leeftijd van de door mij waargenomen patiënten varieerde tusschen 24 en 56 jaar.

Het *chronisch en hardnekkig verloop* van deze anaemieën wordt in enkele gevallen wel treffend gedemonstreerd. Zoo bestonden de klachten van de onder II en VI genoemde patiënten respectievelijk reeds 18 en 11 jaar. Merkwaardig is daarbij, dat in de gevallen VI en XII de nagelafwijkingen en in geval VI ook de tongverschijnselen reeds zoovele jaren aanwezig waren, vóór de anaemie belangrijke bezwaren ging veroorzaken.

Menstruatie-stoornissen werden waargenomen, doch bij meerdere patiënten ontbraken deze geheel. Wel blijkt m. i. uit deze gevallen weer de invloed van de zwangerschap. Zoowel in geval I als in geval VI komt duidelijk uit, dat in de zwangerschap de anaemie ontstaat, of een reeds bestaande anaemie verergert. Ook in de gevallen II, VIII en IX speelt de zwangerschap een rol in het ontstaan van dit ziektebeeld.

Evenals meerdere van de latere schrijvers trof ik dit symptomen-complex *bijna uitsluitend bij vrouwen* aan. Daaronder zijn er eenige van een leeftijd, waarop men dit ziektebeeld niet zou verwachten. Zoo zou men geval III, zonder volledig onderzoek, eerder tot een chlorose hebben kunnen rekenen. Bij haar zijn ook duidelijk menstruatie-stoornissen aanwezig. In tegenstelling echter met de chlorose beginnen haar klachten niet in de puberteit, doch op haar 24e à 25e jaar. Anomalieën in de maagsecretie komen bij chlorose voor, doch dan toch meest in de richting van een hypersecretie. Hier bestond echter een constante achloorhydrie. Ook de lichaamsbouw kwam niet overeen met die bij een chlorose. Terwijl N a e g e l i als kenmerk hiervoor een sterken, vaak virilen bouw van het beenderstelsel aangeeft, was deze patiënte een infantiel vrouwtje met het uiterlijk van een 16-jarig meisje.

De atrophische tong zou geheel onverklaarbaar in het beeld der chlorose zijn.

Ook het onder II beschreven geval eischt nadere bespreking. Want terwijl, zoowel wat de anamnese als wat de status praesens betreft, dit geval een volledig beeld der hier beschreven ziekte geeft, wijkt het in andere opzichten af.

De zoutzuurwaarden toch vond ik na histamine-inspuiting een enkele maal hooger dan men gewoonlijk daarbij aantreft. Meerdere malen echter waren deze waarden bij de patiënte ook zeer laag.

Verder werd bij deze patiënte een stoornis in de vetvertering gevonden. Voortdurend vond ik n.l. zeer veel vetzuurkristallen in de faeces. De ontlasting was in den aanvang licht bruin, later echter leemkleurig, breiig, niet volumineus.

Ondanks deze stoornis in de vetvertering meen ik dit geval te mogen rekenen tot het hier besproken ziektebeeld en de ontwikkeling van het geheele geval niet te moeten toeschrijven aan een autochthone spruw.

Ik steun daarbij op de volgende gronden.

Bij spruwlijders wordt een sterke vermagering gevonden. Onze patiënte was, ondanks een extreme anaemie, in een vrij goeden algemeenen voedingstoestand.

De anaemie bij spruw draagt zelden een hypochroom karakter, meestal is deze hyperchroom of is de kleurindex ongeveer 1. Bij sterkere anaemieën wordt echter steeds een verhoogde kleurindex aangetroffen (v. d. Scheer).

Ook onder de gevallen door v. Steenis gepubliceerd, waren slechts weinig hypochrome anaemieën; de laagste kleurindex was hierbij 0.8.

Daarbij komt, dat patiënte den indruk had, dat vleesch en eieren slecht verdragen werden, brood en pap daarentegen goed. In de eerste 10 à 15 jaren genas ze de aanvallen van diarrhoe met een dieet, bestaande uit melk, pap en brood. Spruwlijders reageeren echter meestentijds juist op koolhydraten met diarrhoe.

Bovenstaande overwegingen brachten mij er toe, hier niet een autochthone spruw als oorzaak voor de anaemie aan te nemen.

Slechts éénmaal werd door mij dit symptomen-complex *bij een man* aangetroffen (no. XI). Hierbij zouden de urobilinurie en het aanvankelijk niet reageeren op ijzer aan de juistheid der diagnose

kunnen doen twijfelen. De urobiline verdween echter onder rust en ijzertherapie uit de urine. Toediening van lever had geen enkel gevolg, terwijl weder ingestelde behandeling met ijzer daarna wel met succes werd bekroond. Vermoedelijk zal de eerste maal de ijzertherapie niet naar behooren zijn volgehouden.

Het ontbreken van een andere oorzaak voor deze anaemie, de aanwezigheid van achloorhydrie, het hypochroom karakter der anaemie, het ontbreken van elk toxisch verschijnsel in het witte bloedbeeld en de afwezigheid van haemolyse, doen mij dit geval ook tot de hier besproken ziekte rekenen.

In de door mij beschreven gevallen werd, evenals door andere schrijvers aangegeven is, geen haemolyse aangetroffen.

Bij allen werd een hypochrome anaemie gevonden met een kleurindex, wisselend tusschen 0.43 en 0.99. Steeds was er anisocytose en poikilocytose. De „Delle” der erythrocyten werd bij toename van de anaemie steeds dieper en breeder, zoodat bij de sterkste anaemie nog slechts lichtgekleurde ringen zichtbaar waren.

In onbehandelde gevallen werd nooit een normoblast gevonden.

Vóór de behandeling bedroeg het aantal reticulocyten bij geval no. V 0.2 %, bij een erythrocytenvermindering tot 3.570.000 per mm^3 . Bij een ander geval (VI), werden 0.52 % vitaalkleurbare op 3.823.000 erythrocyten per mm^3 . gevonden.

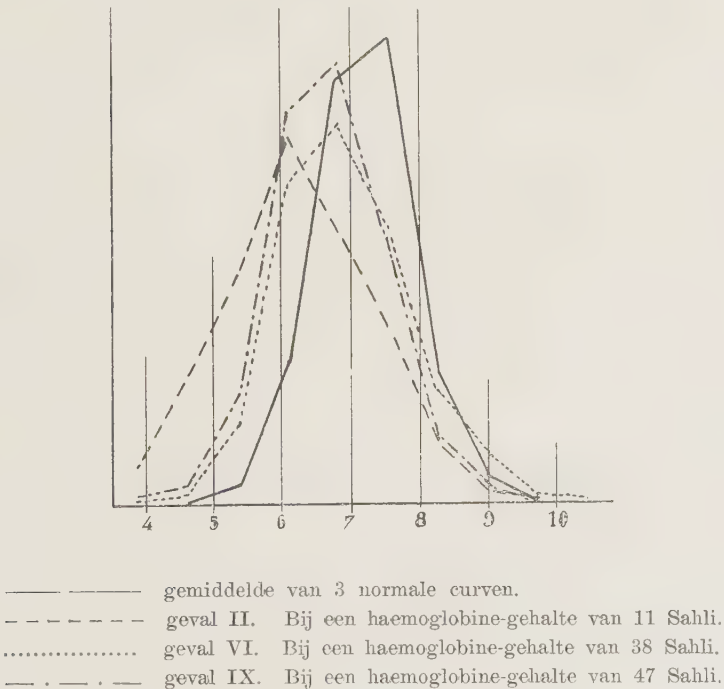
In geval XII was het aantal reticulocyten vóór de behandeling 0.84 % bij een erythrocytenaantal van 3.050.000.

Uit deze getallen blijkt wel, dat van een verhoogden aanmaak van roode bloedcellen geen sprake is, terwijl men toch bij een dergelijke vermindering van het aantal erythrocyten bij een normaal functioneerend beenmerg een hoog aantal reticulocyten zou mogen verwachten. Daar nu haemolyse niet werd gevonden en ook bloedingen niet waren voorgekomen, moet dus deze anaemie ontstaan door een vermindering van den bloedaanmaak, zooals N o l e n reeds schreef.

De erythrocyten zouden volgens N o l e n in deze gevallen kleiner dan normaal zijn. De hoeveelheid haemoglobine gaat, zooals de J o n g aangaf, parallel met het volume van de erythrocyten. Deze hoeveelheid is per eenheid van inhoud n.l. altijd gelijk. Dit werd onlangs nog eens bevestigd door W i n t r o b e. Uit de ver-

laagde kleurindex blijkt dus reeds, dat het volume der erythrocyten bij dit ziektebeeld kleiner is dan normaal. Dit behoeft echter nog geen verandering der doorsnede van de erythrocyten met zich te brengen.

Uit onderstaande curven, volgens de methode van P r i c e J o n e s vervaardigd, blijkt nu, dat inderdaad de doorsnee der erythrocyten in het algemeen kleiner dan normaal is. Elke curve toch is in zijn geheel naar links verschoven. Daarnaast valt nog op te merken, dat de spreiding van deze curven breeder is dan de normale, waaruit de verhoogde anisocytose blijkt.



Bij de curve van geval VI moet nog worden vermeld, dat deze patiënte reeds een week ijzer gebruikte. Het aantal reticulocyten was dientengevolge reeds verhoogd en bedroeg op den dag, dat het praeparaat voor deze curve gemaakt werd, 2,3 %.

De reticulocyt is grooter dan de normale erythrocyt. In het verhoogde aantal reticulocyten zal de reden te zoeken zijn, dat in dit geval meerdere groote erythrocyten gevonden werden.

Evenals alle schrijvers over dit onderwerp, vond ook ik bij mijn gevallen meestentijds een *lichte leucopenie*, doch bij een tweetal patiënten bedroeg het aantal leucocyten 9000 en 10600.

Aangaande de verdeling der witte bloedlichaampjes vond ik bijna steeds een *lichte en constant aanwezige lymphocytose*. In enkele gevallen was er zelfs een lymphocytose van 38 %.

Meerdere malen was ook een *hypersegmentatie* van de kernen der neutrophyle granulocyten aanwezig. Het aantal bloedplaatjes was, voor zoover bepaald, ongeveer normaal.

Bij eenige der hier beschreven gevallen kwamen slikbezwaren voor, n.l. bij de gevallen II, V en X.

Deze *dysphagie* is geen toevallige complicatie. Onder de laryngologen is een combinatie van hypochrome anaemie met achloorhydrie en dysphagie bekend als het Plummer-Vinson-syndroom. Tot het volledig syndroom behooren: atrophie van het slijmvlies van de tong, de pharynx en den oesophagus, fissuren aan de mondhoeken en nagelafwijkingen.

De laryngologen beschouwen de dysphagie als de primaire oorzaak. Ten gevolge van de slikbezwaren zouden de patiënten hun voeding beperken en ten slotte alleen melk en pap gebruiken. Deze eenzijdige voeding zou op den duur een anaemie verwekken.

Davies daarentegen denkt zich de dysphagie veroorzaakt door slijmvliesatrophie van de larynx als onderdeel van de algemeene slijmvliesatrophie. De dysphagie zou volgens hem dus als symptoom van het hier beschreven ziektebeeld opgevat kunnen worden.

Merkwaardig goede resultaten geeft suggestieve behandeling in deze gevallen. Paterson (naar Davies) geeft aan, dat na inbrengen van een sonde in den oesophagus en na den patiënt ervan overtuigd te hebben, dat er geen beletsel voor voedselopname aanwezig is, snel verbetering optreedt.

In geval II, waar de dysphagie één der hoofdsymptomen was, gaf een dergelijke therapie inderdaad goede resultaten.

Uit de door mij waargenomen gevallen blijkt wel heel duidelijk,

dat de dysphagie niet de primaire oorzaak kan zijn. In geval II bestonden reeds jaren lang anaemische klachten, voordat deze slikstoornis zich openbaarde. In de andere twee gevallen was de stoornis zoo weinig op den voorgrond tredend, dat deze geen invloed op de keuze der voedingsmiddelen heeft uitgeoefend.

Ik meen dan ook, evenals D a v i e s, deze dysphagie te moeten beschouwen als onderdeel van het hierbesproken symptomen-complex.

Evenals de atrophie van het tongslimvlies jarenlang de anaemie vooraf kan gaan, is het zeker niet denkbeeldig, dat deze slikbezwaren het eveneens kunnen doen, zooals geval X ook doet vermoeden.

In elk geval lijkt het mij aangewezen, om bij onverklaarbare slikbezwaren, ook als er geen anaemie aanwezig is, een onderzoek naar de maagfunctie in te stellen.

Afwijkingen aan het gebit, zooals door N o l e n zijn aangegeven, worden door andere schrijvers zelden vermeld. Ook uit de door mij beschreven gevallen blijkt echter, dat een slecht gebit inderdaad een zeer dikwijls voorkomend verschijnsel bij deze ziekte is. Merkwaardig is in dit opzicht het onder VI beschreven geval. Deze vrouw had tot haar 34e jaar een geheel gaaf gebit. Daarna verloor zij in enkele jaren alle tanden en kiezen.

Op de klacht over *moeheid* wil ik bijzonderen nadruk leggen. Zooals bekend is, behoort spoedig optredende vermoeidheid tot het symptomen-complex der anaemie. Bij de in de litteratuur beschreven gevallen, en ook bij enkele van mijn gevallen, gaat deze moeheid, energieloosheid of lusteloosheid jarenlang aan een duidelijke daling van het haemoglobinegehalte vooraf.

Dit moge een vingerwijzing zijn, om bij deze, door vrouwen zoo vaak geuite klacht, een nader onderzoek in te stellen, bij haar allen een haemoglobinebepaling te verrichten en nauwkeurig te letten op diarrhoe, tong- en *nagelafwijkingen*. Aan de laatste afwijking ware ook meer aandacht te schenken.

Sedert wij de combinatie van anaemie-achloorhydrie en deze nagelafwijking kennen, werden meerdere patiënten met deze laatste afwijking waargenomen. Bij aanwezigheid daarvan werd steeds een onderzoek naar de maagfunctie ingesteld.

Tot nu toe werd dan bijna steeds een achloorhydrie gevonden; een anaemie was daarbij niet altijd aanwezig. Dit stemt overeen met de gegevens uit de anamnese van verschillende patiënten, waar de nagelafwijkingen geruimen tijd de anaemie vooraf kunnen gaan.

Het belang van deze nagelafwijkingen wordt wel heel duidelijk gedemonstreerd door het geval XII. Deze patiënte had reeds jaren geleden medische hulp voor die afwijking gezocht, zonder dat dit eenig resultaat opleverde. Onlangs vervoegde zij zich voor een andere aandoening op de afdeling „Huidziekten”, waar ook haar koilonychie ontdekt werd. Door vriendelijke tussekomenst van Prof. Siemens werd ons deze patiënte voor intern onderzoek toegezonden.

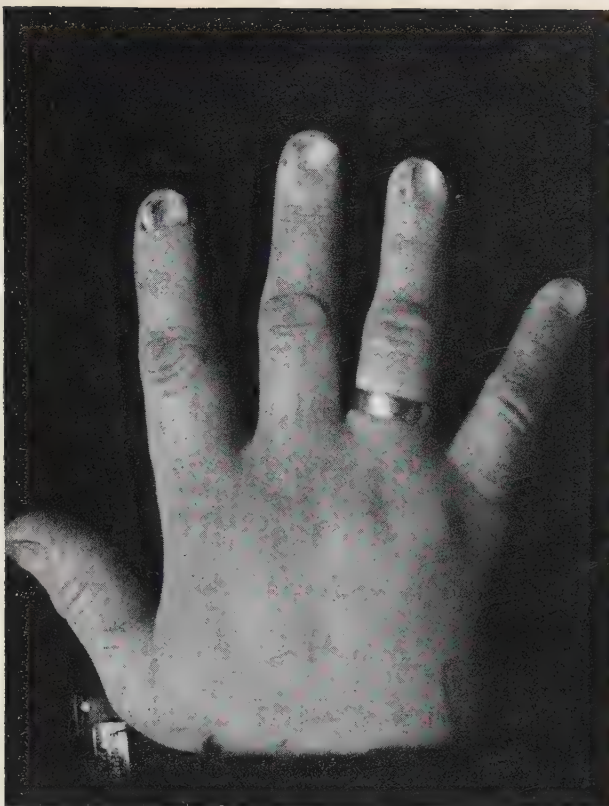
Zij bleek het volledig ontwikkeld beeld der z.g. „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” (Nolen) te vertoonen.

Deze diagnose bracht voor de patiënte de aangename verrassing, dat haar, met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid, een volle genezing kon worden voorspeld.

De hier bedoelde nagelafwijking bestaat in het verlies van glans en een bros worden van den nagel; daarbij wordt deze plat, zelfs komt het midden lager dan de randen te liggen, zoodat de lepelvorm ontstaat. Naast afplatting, „teaspoon”-vorm of „Hohnägel” vindt men echter ook „gegolfde” nagels. Daar deze afwijking voor de desbetreffende personen zeer lastig is, en jarenlang de anaemie vooraf kan gaan, terwijl ijzertherapie algeheele genezing kan geven, is het zeker van belang, dit nog eens afzonderlijk onder de aandacht te brengen.

Met de tong- en nagelafwijkingen, *fissuren aan de mondhoecken*, *haaruitval* en *slecht gebit* zijn de dystrophische verschijnselen echter niet uitgeput.

Naast deze zag ik n.l. veelvuldig bij die patiënten *kloofjes in de huid der vingers en vingertoppen*. De kloofjes bestonden, evenals de nagelafwijkingen, in verschillende gevallen reeds jarenlang (gevallen II, VI en XII). De pijn en het ongemak, dat de patiënten daarvan bij hun dagelijksche werkzaamheden ondervonden, waren niet gering. Tot nu toe had elke therapie, die daarvoor bij deze patiënten was toegepast, gefaald.



Overzichtsfoto van de hand van de patiënte beschreven onder No. VI.
Duidelijke koilonychie aan alle nagels.



Afbeelding van een tweetal nagels en vingertoppen van de patiënte
beschreven onder No. XII.

Op deze foto ziet men duidelijk de koilonychie, de afbrokkeling der
nagels en een kloofje in één der vingertoppen.

IJzer doet de afwijking, evenals de andere trophische stoornissen snel verdwijnen.

Misschien was ook een trophische stoornis de reden van de vele gevallen van abortus, die bij de door mij beschreven patiënten voorkwamen. Merkwaardig toch is, dat van de 7 gehuwden, die minstens éénmaal zwanger geweest zijn, er 4 een of meerdere malen een abortus doormaakten. Van de overige 3 waren 2 slechts éénmaal zwanger. Alleen de onder VI beschreven patiënte maakte 8 maal een zwangerschap door zonder dat er een vroeggeboorte of abortus volgde. Bij de onder I, V en XII beschreven gevallen volgden echter meerdere malen abortus.

Zoo maakte de onder I beschreven patiënte 8 maal een zwangerschap door, die 4 maal eindigde met abortus, vroeggeboorte of geboorte van een levenloos kind.

In geval V werd 3 à 4 maal een zwangerschap door een abortus beëindigd, zonder dat het ooit tot een normale bevalling is gekomen.

Het meest treffende voorbeeld is echter het onder XII beschreven geval. Na eenmaal een abortus doorgemaakt te hebben, volgde voor 8 jaar een normale bevalling. Na dien tijd was zij nog 5 maal zwanger, steeds eindigde deze zwangerschappen echter met een abortus of een levenloos geboren kind. Dit was de reden, mede in verband met de reacties in het bloed, die echter niet met zekerheid op lues wezen, dat de diagnose in 1924 op congenitale lues werd gesteld. Ondanks zeer onvoldoende antiluetische behandeling (slechts een halve gemengde kuur) waren de reacties in het bloed in latere jaren steeds negatief, zoodat ik deze diagnose achteraf in twijfel meen te mogen trekken.

In de gevallen I en V was lues met zekerheid uit te sluiten.

In de door Nolen beschreven gevallen vind ik echter geen duidelijke aanwijzing, dat de z.g. „chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” (Nolen) een ongunstigen invloed op de zwangerschap uitoefent. Ofschoon het aantal van mijn gevallen te gering is om een oordeel uit te spreken, wettigt het veelvuldig voorkomen van abortus in deze gevallen m.i. het vermoeden, dat een dergelijke invloed aanwezig kan zijn.

Even wil ik hier nog wijzen op de stoornis in de vertering, die eenige malen werd gevonden.

Bij drie daarop onderzochte patiënten werd bij twee geen neutraalvet, doch werden wel vele vetzuurkristallen in de faeces aangetroffen. Het vet was in deze gevallen dus wel voldoende gesplitst, doch werd slecht geresorbeerd. De andere gevallen zijn niet voldoende op vertering onderzocht. Een gevolgtrekking te maken uit de twee bovenstaande gevallen is dan ook niet geoorloofd.

Therapie.

Uit de beschrijving der gevallen bleek reeds, dat *ijzertherapie snelle verbetering in alle symptomen* bracht.

Over het algemeen was het niet noodig meer dan 3 maal daags 0.5 à 1 g. ferrum reductum te geven. In de litteratuur echter vindt men gevallen, die zelfs op hoogere doses niet reageerden. Zoo beschrijft H. Schulten een geval van „achylische chloranämie”, dat door 6 g. ferrum reductum per dag geheel onbeïnvloed bleef, terwijl 10 g. daags spoedig tot verbetering leidde.

Bijna alle schrijvers geven tegelijk met het ijzer zoutzuur en pepsine. Of dit laatste de anaemie gunstig beïnvloedt, wordt door velen betwijfeld, doch ten aanzien van de diarrhoe is dit zeker vaak het geval.

Bezwaren bij het gebruik van ferrum reductum werden niet waargenomen. Dit is in overeenstemming met wat de meeste andere schrijvers hierover vermelden. Waugh en Mills zagen na toediening van 1 g. ferrum reductum zulke heftige krampen en diarrhoe optreden, dat ze deze therapie moesten staken. Merkwaardig is, dat juist deze schrijvers zoo weinig resultaten van hun therapie zagen.

Het staat nu wel vast, dat men met ijzer zonder zoutzuur en pepsine steeds de anaemie kan genezen. Men moet echter, om dit te bereiken, meerdere malen overgaan tot het verstrekken van zeer groote hoeveelheden van deze stof. Van zoutzuur en pepsine-toediening als eenige behandelingswijze heeft men daarentegen geen enkel succes gezien.

Toch meen ik, op grond van eenige gevallen, te mogen vermelden, dat aan *zoutzuur* en *pepsine* wel degelijk een belangrijke rol toekomt in de behandeling van dit ziektebeeld. In geval XV werd ter bestrijding van de anaemie voortdurend 3 maal daags $\frac{1}{2}$ gram ferrum reductum gegeven. Eenige dagen na den aanvang van deze therapie volgde een reticulocytenvermeerdering in het bloed van 0.2 % tot 1.3 %: het bewijs dus, dat het ijzer zijn invloed op het beenmerg uitoefende. Terwijl steeds dezelfde hoeveelheid ijzer werd verstrekt, daalde het aantal reticulocyten tot 0.52 %. Zooals door de levertherapie bij anaemia perniciosa is gebleken, en door Mettier en Minot ook van de ijzertherapie is bewezen, kan slechts verhooging van de hoeveelheid lever of ijzer (tot een zeker maximum) een nieuwe stijging in het aantal reticulocyten brengen.

In geval XV werd de dagelijksche dosis ijzer echter op dezelfde hoogte gehouden, alleen werden daaraan toegevoegd 3 maal daags 20 druppels pepsine-zoutzuur. Zooals uit de ziektegeschiedenis blijkt, volgt nu na enkele dagen wederom een reticulocytenverhoging tot 1.3 %. Waar de per os toegevoerde hoeveelheid ijzer hetzelfde is gebleven, moet men besluiten tot vermeerderde resorptie van het ijzer.

De invloed van pepsine-zoutzuur op de resorptie van ijzer is ook nog op een andere wijze aan te toonen.

Zooals ik boven reeds schreef, moeten in gevallen van hypochrome anaemie, waarbij tevens achloorhydrie aanwezig is, zeer vaak groote doses ijzer gegeven worden, alvorens men den invloed daarvan op het beenmerg kan waarnemen.

Wanneer nu kleine doses ijzer geen enkelen invloed op het aantal reticulocyten, het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten zouden uitoefenen, maar deze zelfde doses wel een duidelijk resultaat op zouden leveren bij gelijktijdige toediening van zoutzuur en pepsine, zou daarmee het belang van zoutzuur en pepsine voor de ijzerresorptie zijn aangetoond.

Daarom werd aan een patiënt met een hypochrome anaemie, die tevens aan achloorhydrie leed, 3 maal daags 100 mg. ferrum reductum verstrekt. Voor dien tijd was deze patiënt reeds gedurende meerdere weken geobserveerd. Daarbij was gebleken, dat het haemoglobinegehalte in dien tijd constant bleef en het aantal reticulocyten tusschen 0.5 % en 0.7 % varieerde.

Na de verstrekking van ferrum reductum werd voortdurend het reticulocytenaantal bepaald. Dit wisselde nu tusschen 0.57 % en 0.7 %. Ook het haemoglobinegehalte werd door deze therapie niet beïnvloed.

Toen den 11en dag na den aanvang van deze behandeling nog geen enkele verhooging in het aantal vitaalkleurbare erythrocyten aantoonbaar was, werd tevens 3 maal daags 15 druppels pepsine zoutzuur voorgeschreven. Reeds 3 dagen later was het reticulocytenaantal tot 1.9 % gestegen, waarna het $\pm$ 14 dagen op een verhoogd niveau bleef.

Gedurende deze 14 dagen steeg het haemoglobinegehalte, dat constant 50 S. had bedragen, tot 70 S. en het erythrocytengetal tot 5.270.000.

Nadat mij uit bovenstaande gevallen het belang van pepsine-zoutzuur was gebleken, werd stelselmatig naast ferrum reductum ook pepsine-zoutzuur verstrekt.

Mills heeft deze anaemie trachten te bestrijden door toevoeging van kopercarbonaat aan Blandische pillen. Hij meent hiervan, evenals W a u g h, goede resultaten te hebben gezien. Onder hun patiënten bleken er echter meerderen te zijn, die op dit medicament niet reageerden.

Giffin en W a t k i n s zagen daarentegen geen resultaten van koper of mangaan.

Interessant is het, dat reeds in 1901 proeven zijn genomen door I l i a s c h e w ¹⁾ over den invloed van koper op anaemieën. Deze onderzoeker deed analoge proeven als K u n k e l (zie blz. 73). Het bleek hem, dat koper geen enkelen invloed had op voedingsanaemie of verbloedingsanaemie.

Aetiologie.

Toetsen wij nu de aetiologische momenten, door de verschillende schrijvers over dit ziektebeeld naar voren gebracht, aan onze gevallen, dan vervalt m.i. de theorie van F a b e r. Deze toch gaat van de veronderstelling uit, dat er een achylia gastrica aanwezig is. Door latere schrijvers werd veel minder vaak een achylia

¹⁾ Geciteerd naar T a r t a k o w s k y.

gastrica gevonden en bij mijn patiënten was deze geen enkele maal aanwezig.

Het geval, beschreven onder III, zou misschien passen in de theorie van Nolen, die de status hypoplasticus als oorzaak aannam. Bij de meesten ontbrak echter elk verschijnsel van een dergelijke status.

Ook menstruatie-stoornissen waren niet zoo veelvuldig voorkomend als bij de gevallen van Nolen. Daarenboven hadden meerdere vele zwangerschappen doorgemaakt. Ik meen dan ook voor deze hypothese in de door mij beschreven gevallen geen rechtvaardiging te hebben gevonden.

Van een disharmonie in de samenwerking der klieren met interne secretie, zooals Altschuller en Van Buchem aangaven, en zooals ook Naegeli als oorzaak van de chlorose beschrijft, is mij geen enkel bewijs door mijn patiënten geleverd. Bij geen enkele was een duidelijke stoornis in een der klieren met interne secretie aan te geven. De bloeddruk, die toch ook onder den invloed staat van die klieren, bleek bij allen normaal te zijn.

Men zou dus moeten aannemen, dat deze disharmonie op geen enkele andere wijze zich uitte, dan juist door de minder goede functie van het beenmerg.

De door mij beschreven gevallen zijn ook niet tot de chronische of „Spätchlorose” te rekenen. Nog afgezien van de a- of hypochloorhydrie die in deze gevallen aanwezig is, stelt Naegeli als uitdrukkelijke eisch, dat er moet zijn een „klare Anamnese mit Beginn in der Pubertät.” Bij de meeste van mijn gevallen is geen sprake van eenige stoornis in de puberteit.

Het aannemen van beenmerg-remming door chronische intoxicatie, uitgaande van den darm, als oorzaak der anaemie, bevredigt ook niet in alle gevallen. Vaak zijn er stoornissen in de darmfunctie; er komen echter ook gevallen voor zonder diarrhoe of andere dyspeptische bezwaren. Daarentegen vond Kaznelson het duodenum vaak steriel of daarin slechts een geringe flora, bestaande uit enterococcen en anhaemolytische colibacillen. Deze theorie geeft bovendien daarbij geen verklaring van het feit, dat dit symptomen-complex zoo zelden boven de 50 jaren wordt gezien.

In mijn gevallen kan ook een ijzerdeficit tengevolge van een

onvoldoend ijzerhoudende voeding niet in allen deele de oplossing brengen. Doet het geval II sterk denken aan de door *Davies* beschreven gevallen, hiertegenover staan echter vele gevallen, die altijd een uitstekende eetlust hadden en gedurende die jaren alle soorten voedsel gebruikten.

Geen van deze theorieën geeft m.i. een verklaring van dit ziektebeeld. Misschien, dat de gevallen XIII, XIV en XV ons iets nader tot een oplossing brengen.

In geval XIII vinden wij weer een chronisch verloopende hardnekkige hypochrome anaemie bij een patiënte, die tevens lijdt aan een bijna complete achloorhydrie. Om het beeld volledig te maken, zijn daarbij nog aanwezig diarrhoe, een atrophische tong, een laag normaal leucocytengetal en een relatieve lymphocytose.

In afwijking echter met de andere gevallen, werd hierbij meerdere malen een positieve benzidine-reactie in de faeces gevonden.

Bij herhaald röntgenologisch onderzoek kon geen andere afwijking worden aangetoond dan een diverticulosis van het colon.

Ook in geval XIV is de combinatie van hypochrome anaemie en een bijna totale achylie aanwezig. Het witte bloedbeeld draagt als kenmerkend karakter, evenals de bovenbeschreven anaemieën, een lichte leucopenie met lichte relatieve lymphocytose en rechtsverschuiving.

Ook hier was in de faeces bijna voortdurend een positieve benzidine-reactie aantoonbaar.

Röntgenologisch onderzoek kon nooit een ulcus of carcinoom aantoonen. Wel bleek een gastroenterostomie aanwezig te zijn en waren er duidelijke teekenen van een vroeger voor ulcus ventriculi verrichte maagresectie.

Het eenige, wat gevonden werd, was een lichte proctitis.

In verband met dit geval wil ik ook nog even terugkomen op de publicatie van *Davies*. Daarin vermeldt hij, dat jaren na een maagresectie, afhankelijk van de uitgebreidheid van deze resectie, een anaemie kan ontstaan. Deze anaemie verloopt geheel onder het beeld van de „simple achlorhydric anemia”. Als merkwaardigheid voegt hij er nog bij, dat na de operatie van *Schoemaker* minder anaemieën zouden ontstaan dan na die van *Polya*.

In den aanvang van het onderzoek bestond bij geval XV een absolute achloorhydrie. Bij herhaald onderzoek, na rust en na gebruik van zoutzuur en pepsine, bleek er een hypochloorhydrie aanwezig te zijn. In de anamnese van deze patiënte is sprake van een herhaald groot bloedverlies; de laatste jaren is dit echter niet zoo bijzonder belangrijk meer geweest.

Dus ook hier worden naast elkaar aangetroffen: a- of hypochloorhydrie, een chronisch verloopende hypochrome anaemie en geringe bloedverliezen.

In deze 3 gevallen van a- of hypochloorhydrie ontstond dus een anaemie, zelfs bij 2 hiervan een zeer ernstige anaemie, waarvoor als eenige reden geringe occulte bloedingen zijn aan te geven. Dat dit bloedverlies inderdaad gering was, blijkt wel uit het feit, dat de benzidine-reactie nooit sterk positief uitviel en zelfs meerdere malen geheel negatief was.

Zooals bekend is, wordt algemeen aangenomen, dat langdurig, zelfs matig bloedverlies leiden kan tot een sterke anaemie, „die der Heilung wegen einer gewissen Torpor des Markes und wegen starker Verarmung an Bausteinen für das Hb Molekül Schwierigkeiten bereiten” (N a e g e l i).

Wat onder *torpor* moet worden verstaan en wat de reden hiervan is, licht N a e g e l i niet nader toe. Is het een remming van de beenmergfunctie of is het een uitputtingstoestand van het beenmerg, zooals M o r a w i t z en D e n n e c k e aangeven, of is, zooals S c h u l t e n het zich denkt, de biologische prikkel, door vermindering van het haemoglobine op het beenmerg uitgeoefend, onwerkzaam?

Ook dit laatste brengt ons echter niets verder. Wordt hier nu verondersteld, dat deze biologische prikkel niet aanwezig is, of reageert het beenmerg onvoldoende op dien prikkel?

Het lijkt mij, dat geen der bovengenoemde schrijvers een verklaring gegeven hebben, doch slechts onder woorden hebben gebracht de feiten, die zij waarnamen.

Men ziet in bovengenoemde gevallen meerdere malen geen regeneratie-verschijnselen in het bloed; het beenmerg functioneert dus minder, dan het behoort te doen. Maar de reden hiervan blijft een raadsel.

Bezien wij dit probleem nu eens nader.

Bij een bloeding of voortdurend bloedverlies, mits zonder toxische oorzaak, wordt van het beenmerg alleen meerdere functie geëischt.

Als algemeene regel geldt, dat organen aan hoogere eischen beantwoorden met hyperfunctie en dat bij hypertrophie, die deze hyperfunctie volgt, een orgaan grootere prestaties kan verrichten.

Maakt het beenmerg nu een uitzondering? Hierbij toch wordt waargenomen, dat anaemieën tengevolge van ernstige bloedingen, snel door hyperfunctie van het beenmerg herstellen, terwijl hetzelfde beenmerg daarna op een minder ernstige bloeding reageert met een geremde functie.

Even onverklaarbaar is het, dat het beenmerg, in staat tot maximale arbeidsprestatie, na acute heftige bloedingen, geheel onvoldoende functioneert na herhaalde kleinere bloedingen.

Bij andere organen toch zien wij juist het tegenovergestelde gebeuren. Wordt aan andere organen plotseling een te groote eisch gesteld, dan treedt paralyse op, terwijl voortdurende kleinere prestaties daarentegen zonder nadeel worden verricht.

Toch maakt het beenmerg, zooals uit het navolgende moge blijken, in het algemeen geen uitzondering op dezen regel!

Bekend is de sterke hyperfunctie van het beenmerg, welke men na groote bloedingen kan constateeren. De grootste prestatie wordt echter door het beenmerg verricht bij haemolytische anaemieën.

N a e g e l i vermeldt in zijn bekend handboek o. a., dat bij verworven haemolytische anaemie jarenlang intensieve haemolyse kan bestaan.

In een geval van verworven haemolytische anaemie, te beschrijven in hoofdstuk V, was het mogelijk, door herhaalde bepaling van het aantal reticulocyten een goed inzicht in de beenmergfunctie te verkrijgen. Ook hier bleek het beenmerg maandenlang te reageeren met een zeer sterke hyperfunctie, die haar uitdrukking vond in een voortdurende aanwezigheid van 10 à 15 % vitaalkleurbare erythrocyten.

De constitutioneele familiäre haemolytische anaemie geeft ons eveneens een inzicht in de hyperfunctie, die het beenmerg bij voortduren kan verrichten. N a e g e l i geeft aan, dat er bij deze anaemie een enorme reactie van het beenmerg bestaat. Het aantal vitaal-

kleurbare erythrocyten zou zelfs 20 à 30 % bedragen. Deze getallen worden echter door andere schrijvers nog belangrijk hooger opgegeven, zelfs tot 60 % en 90 %.

Gaarne wil ik N a e g e l i zelf een oogenblik aan het woord laten.

„Dagegen musz zugegeben werden, dasz es kaum eine andere „Anämie gibt, bei der dauernd so hohe Procentsätze vitalgranulärer „Zellen auftreten. Von einer Insuffizienz des Knochenmarkes in „der Cytogenese der R., als Ursache des Leidens, kann bei dieser „enormen bleibenden Reaktionsfähigkeit keine Rede sein, ebenso „wenig nach den Autopsiebefunden. Daher auch nie Thrombopenie „und nie hämorrhagische Diathese.“

Bij dergelijke sterke en jarenlang aanwezige hyperfunctie van het beenmerg werd dus nooit eenig teeken van insufficiëntie van dit beenmerg gevonden.

Dat ook chronische bloedingen, zooals haemorrhoidaal bloedingen tot hyperfunctie van het beenmerg kunnen leiden, is bekend. Na het ophouden van deze bloedingen toch zag men meerdere malen polycythaemie optreden.

Keeren wij nu terug tot de slecht regeneereende anaemieën na bloeding.

Een enkele bloeding of herhaalde kleine bloedverliezen zouden hierbij een uitputtingstoestand of remming van het beenmerg veroorzaken. Met het onbeperkt arbeidsvermogen van het beenmerg bij haemolytische anaemieën voor oogen, is het toch wel niet goed mogelijk zulks aan te nemen.

Dat de biologische prikkel, zooals S c h u l t e n aangeeft, onwerkzaam zou zijn, lijkt mij geheel onbewezen. Waarom blijft die biologische prikkel dan wel jarenlang aanwezig bij haemolytische anaemieën? Met deze theorie in strijd zijn m.i. ook de gevallen, waar een goede regeneratie optreedt na de eerste bloeding, maar, waar bij latere, vaak geringere bloedingen, een slecht regeneereende anaemie ontstaat.

Men zou hier dus moeten aannemen, dat ditzelfde beenmerg op een zelfden prikkel onder dezelfde omstandigheden zeer verschillend reageert.

Onder XVI is een dergelijk geval beschreven.

Deze man had in December een darmbloeding doorstaan. Na een ulcuskuur was hij vrij spoedig van zijn anaemische klachten genezen. In Juli kreeg hij weer een bloeding. Daarna bleef in het bloed elk verschijnsel van regeneratie ontbreken. Het aantal reticulocyten vertoonde in het geheel geen vermeerdering en bedroeg slechts 0.7 %.

Wat hierbij nog opvalt, is de geringe leucopenie met lichte relatieve lymphocytose, die bij herhaald onderzoek gevonden werd.

Daar bij verandering van voeding ook geen vermeerdering van reticulocyten optrad, werd overgegaan tot toediening van ijzer in den vorm van 3 maal daags 500 mg. pulvus ferri reducti. Reeds na 2 dagen begon het aantal reticulocyten te stijgen, om een maximum van 3.8 % te bereiken. Parallel met deze reticulocytenvermeerdering ging een stijging in het aantal erythrocyten en van het haemoglobinegehalte.

Ik meen uit het bovenstaande, dus op grond van de litteratuur en van mijn eigen gevallen, zoowel een torpor, een uitputtingstoestand van het beenmerg als een onwerkzaam zijn van den biologischen prikkel geheel onbewezen te mogen noemen.

Alvorens verder te gaan wil ik het geval XVII bespreken.

De diagnose bij dit geval laat ik geheel buiten beschouwing. Wat voor mij van belang is, is de anaemie.

Hier is als aetiologisch moment voor de anaemie een herhaalde groote bloeding aanwezig. Ondanks de verhoogde indirecte reactie van H ij m a n s v a n d e n B e r g h, is er geen enkel teeken van versterkte regeneratie te bespeuren. Het aantal reticulocyten varieerde n.l. tusschen 0.6 % en 0.89 % ¹⁾.

Gedachtig aan de vele gevallen van slecht regenererende anaemie, die bij a- of hypochloorhydrie voorkomen, werd bij dezen patiënt de maagsecretie onderzocht. Zooals uit de ziektegeschiedenis blijkt, werd een sterke hypochloorhydrie gevonden. De ingestelde ijzertherapie leverde wederom gunstige resultaten op.

De tweede reden, die Naegeli aangeeft voor de slechte regeneratie na bloedingen, is een sterke vermindering van de grondstoffen, benodigd voor de bereiding van het haemoglobine.

¹⁾ Haemolyse als oorzaak van deze anaemie was uit te sluiten, daar het haemoglobine-gehalte ondanks het lage aantal reticulocyten constant bleef,

Hij geeft echter geen nadere toelichting over den aard van deze grondstoffen.

Wel vinden wij op een andere plaats in zijn boek vermeld, dat bij vermeerderde haemolyse siderose van de organen in het poortadergebied ontstaat. In aansluiting daaraan schrijft hij: „Zweifellos verwertet der Organismus die physiologisch entstehenden wertvollen Eisendepots wieder zum Neuaufbau von R.” Hieruit blijkt, dat N a e g e l i ijzer tot één van deze grondstoffen rekent.

In tegenstelling met de ijzervermeerdering bij haemolyse, wordt bij de chronische posthaemorrhagische anaemie een verminderd ijzergehalte van de lever gevonden (M o r a w i t z e n D e n n e e k e).

Aan de hand van deze uitspraken is m.i. een duidelijke verklaring te geven van het feit, dat dikwijls na bloedingen geen voldoende regeneratie optreedt, doch dat bij haemolyse een onbepaalde nieuwe aanmaak plaats kan grijpen. Terwijl toch bij bloeding het haemoglobine verloren gaat, wordt bij haemolyse een belangrijk bestanddeel van het haemoglobine in de organen opgeborgen.

Waar er in deze laatste gevallen voldoende grondstoffen voor den aanmaak van het haemoglobine aanwezig zijn, kan het beenmerg steeds blijven functioneeren, ja zelfs sterker gaan functioneeren. Bij het ontbreken van voldoende bouwstenen voor het haemoglobine, kan het beenmerg, juist door het gebrek aan deze grondstoffen, zijn functie niet naar behooren verrichten.

De primaire oorzaak zou dus niet gelegen zijn in het beenmerg zelf, doch slechts in het *ontbreken* van de stoffen, die in het beenmerg tot haemoglobine moeten worden gevormd.

Voor deze opvatting vind ik in de litteratuur steun bij verschillende schrijvers.

Zoo toonde K u n k e l aan, dat de lever van dieren, waaraan dagelijks ijzer was verstrekt, zeer rijk was aan dit metaal.

F o r s t e r (naar K u n k e l) nam waar, dat bij ijzerarme voeding de ijzeruitscheiding door den darm meer bedroeg dan de opgenomen hoeveelheid ijzer.

K u n k e l kon tenslotte door dierproeven bewijzen, dat ijzer geresorbeerd werd en dat dit ijzer dienst deed bij den opbouw van het haemoglobine.

De resultaten van K u n k e l zijn door de proeven van C l o ë t t a en A b d e r h a l d e n bevestigd.

W o l t e r i n g kon aantoonen, dat onder invloed van extra ijzer-toediening bij de voeding, het organisch gebonden ijzer in de lever toenam.

T a r t a k o w s k y heeft de proeven van K u n k e l uitvoerig herhaald en uitgebreid. Zijn resultaten heeft hij neergelegd in een uitgebreide studie over resorptie en assimilatie van het ijzer. Hierin komt hij tot dezelfde gevolgtrekking als K u n k e l.

Na veelvuldige aderlatingen of ijzerarme voeding, vond hij bij zijn proefdieren geel beenmerg. Verstrekte hij naast de ijzerarme voeding nog extra-ijzer, dan bleek het beenmerg rood te zijn.

Bij ijzerrijke voeding (waarbij zijn honden o. a. $\frac{1}{2}$ half pond vleesch per dag kregen), was het hem niet mogelijk door herhaalde aderlatingen een voortdurende anaemie op te wekken. Het geleden bloedverlies werd weer snel door nieuw gevormd bloed aangevuld.

Ik meen uit bovenstaande gegevens tot de volgende conclusie te mogen komen.

De hoeveelheid haemoglobine van het bloed wordt bepaald door de reeds aanwezige ijzerreserve van het lichaam, de hoeveelheid ijzer in het voedsel en het ijzerverlies door uitscheiding in den darm en op andere wijze. (bloeding enz.).

Op blz. 72 schreef ik, dat een stoornis van het beenmerg zelve geheel onbewezen was.

Nu meen ik aan de hand van bovenstaande gegevens er aan te mogen toevoegen, dat *een gebrek aan grondstoffen, met name aan ijzer, de reden van de slechte regeneratie moet zijn.*

Deze conclusie lijkt mij geheel in overeenstemming met het feit, dat de arsenicum-therapie, zooals W e i s s o. a. aangeeft, geen enkelen invloed op deze anaemieën heeft.

Ook het verschil in verloop van de anaemie na een maagbloeding en na een gebarsten tubairgraviditeit, geeft steun aan bovengenoemde uitspraak. Bloedingen, tengevolge van een ulcus ventriculi, of duodeni, doen meerdere malen een slecht regenererende anaemie ontstaan, terwijl de anaemie na een gebarsten tubairgraviditeit in den regel snel geneest. Het verschil ligt m. i. hierin, dat aan een ulcus dikwijls reeds meerdere malen een bloedverlies

voorafgaat en daardoor de ijzerreserve in het lichaam is uitgeput. Daarbij valt nog op te merken, dat een ulcusdieet meestal arm aan ijzer is, zoodat slechts weinig ijzer uit den darm kan worden opgenomen.

De bovenbeschreven conclusie omtrent de reden van de slechte regeneratie is echter in strijd met de opvattingen van meerdere vooraanstaande onderzoekers. Zoo schrijft Bürger o. a.:

„Das organisch gebundene Eisen in Fleisch, Eiern und grünen „Gemüsen reicht sowohl für den wachsenden Organismus wie für „den Rekonvaleszenten nach groszen Blutverlusten vollkommen „aus, um seinen Bedarf zu decken.”

Meyer en Gottlieb zijn het echter niet geheel met deze opvatting van Bürger eens, zooals uit de volgende aanhaling moge blijken: „Danach ist in der normalen Nahrungsmenge zwar „genügend Eisen vorhanden, um den physiologischen Bedarf, d. h. „den unvermeidlichen Abnutzungsverlust gerade noch zu decken, „doch reicht es kaum aus, um einen bestehenden krankhaft entstandenen Eisenmangel zu ersetzen.”

Meyer Bodansky laat zich niet over pathologische omstandigheden uit, doch vermeldt „Sherman therefore believes, that there is comparatively little danger of iron deficiency in freely chosen diets.”

Hoe groot is echter de hoeveelheid ijzer, die de mensch per dag noodig heeft?

Volgens de gegevens uit de „Experimentelle Pharmakologie” van Meyer en Gottlieb scheidt iemand in hongertoestand dagelijks 8—10 mg. ijzer uit. Hieruit volgt dus, dat de physiologische behoefte aan ijzer ongeveer 10 mg. per dag bedraagt.

Ook Sherman noemt hiervoor 10 mg. ijzer. Deze hoeveelheid ijzer moet met het voedsel toegevoerd worden. Bij normale voeding ontvangt de mensch, naar Stockman (geciteerd naar Meyer en Gottlieb), dagelijks 8 tot 11 mg. ijzer, bij slechtere eetlust of eenzijdiger voeding 6—8 mg., ja zelfs minder dan 4 mg.

Ook Poulsson berekent de hoeveelheid ijzer, die de mensch bij normale voeding tot zich neemt, op 8—11 mg.

De getallen door Meyer en Gottlieb, en Poulsson voor de hoeveelheid ijzer in normale voeding per dag opgegeven, zijn wel zeer laag.

Hornemann (geciteerd naar Schmidt), kwam tot geheel andere getallen. Deze stelde de hoeveelheid ijzer, welke door een man bij gemengde voeding per dag werd gebruikt op ± 55 mg., voor de vrouw zou deze hoeveelheid ± 32 mg. bedragen.

Naar een globale berekening uit de gegevens van Forbes en Raymond kom ik tot ± 20 à 25 mg. ijzer in de normale voeding per dag.

Door dit groote verschil in opgaven van de verschillende schrijvers, kan men er geen nauwkeurige conclusies uit trekken. Indien echter de physiologische behoefte aan ijzer inderdaad ± 10 mg. per dag bedraagt, dan kunnen de getallen door Meyer en Gottlieb, en Poulsson opgegeven voor de hoeveelheid ijzer in de normale voeding, niet juist zijn. Indien al het ijzer uit den darm geresorbeerd wordt, dan zouden er slechts dagelijks enkele milligrammen ijzer aan de ijzerreserve in het lichaam worden toegevoerd.

De vrouw verliest echter maandelijks bij normale menstruatie 100 à 200 cm³. bloed. Stellen wij dit op 150 cm³, dan gaat hiermede voor het vrouwelijk organisme 75 mg. ijzer verloren.

Meyer Bodansky geeft n.l. als ijzergehalte van het bloed aan 50 mg. ijzer op 100 cm³. bloed.

Waar een maandelijksche ijzeronttrekking van 75 mg. plaats heeft en het verschil tusschen ijzeropname en afgifte per dag hoogstens enkele milligrammen zou bedragen, zou dus elke vrouw bij een enigszins ernstig bloedverlies aan een chronische posthaemorrhagische anaemie moeten gaan lijden.

Wanneer wij voor de berekening van het verschil tusschen het opgenomen ijzer en het verlies aan ijzer, uitgaan van het getal berekend naar Forbes en Raymond, dan zou dit verschil ± 15 mg. bedragen. Deze 15 mg. ijzer zouden dagelijks aan de ijzerreserve worden toegevoegd.

Deze berekening verandert echter geheel, wanneer een ijzerarme voeding gebruikt wordt, voortdurend bloedverlies plaats heeft of een stoornis in de resorptie van het ijzer bestaat.

Bürger heeft in zijn bovengeciteerde uitspraak dus slechts dan gelijk, wanneer geen der bovengenoemde redenen voor verminderde ijzeropname of vermeerderd ijzerverlies aanwezig zijn.

Wanneer Bürger dan ook, zich baseerend op zijn boven-geciteerden regel, laat volgen: „Das therapeutisch verwendete Eisen ist somit sicherlich nicht deshalb wirksam, weil der Organismus an Eisen Mangel gelitten hat, sondern aus andern Gründen”, lijkt mij deze conclusie zeker niet voor alle gevallen steekhoudend.

Na deze lange uitwijding keer ik terug tot de gevallen XIII, XIV en XV. Hierbij was een slecht regenererende anaemie aanwezig, tevens werd occult bloed in de faeces gevonden.

In verband met het boven geschrevene moet ik hier wel besluiten tot een gebrek aan bouwsteen voor het haemoglobine, met name het ijzer. Wordt bij alle 3 ijzer toegediend, dan volgt verbetering.

Opvallend was bij 2 van deze 3 gevallen de tegenstelling tusschen het geringe bloedverlies en den ernst der anaemie.

Zooals ik reeds eerder schreef wordt de hoeveelheid haemoglobine van het bloed bepaald door de hoeveelheid opgenomen en verloren ijzer.

Waar bij gevallen XIII en XIV meerdere malen de benzidine-reactie negatief was, en een reden voor een grootere bloeding nooit gevonden werd, kan hier geen sprake zijn van groot ijzerverlies. Ook van verminderd ijzertoevoer is niets gebleken, daar beide patiënten op normale, gemengde voeding leefden. Waar wel de toegevoerde, maar niet de geresorbeerde hoeveelheid ijzer bekend is, doet zich de vraag voor: „Is hier misschien een stoornis in de resorptie van het ijzer aanwezig?

Naast de hypochrome anaemie hebben deze 3 gevallen nog een afwijking gemeen, n.l. de a- of hypochloorhydrie. Is deze afwijking wellicht de reden, dat ijzer minder goed geresorbeerd wordt?

In de litteratuur werd door mij slechts weinig over dit onderwerp gevonden. Mettier en Minot konden de groote invloed van het milieu, waarin het ijzer werd toegediend, op de resorptie daarvan aantonen.

Zij namen als maatstaf het aantal reticulocyten en trachtten daardoor een inzicht te verkrijgen in de resorptie van het ijzer. Zij deden dit als volgt: eerst werd bij een geval van anaemie met achloorhydrie ijzer toegediend in een milieu met pH 8. Daarop volgde een verhooging van het aantal reticulocyten. Terwijl dezelfde dagelijksche dosis ijzer werd gegeven, daalde het reticulocyten-

getal weder. Werd nu onder handhaving van deze dosis ijzer de pH van het milieu, waarin het ijzer werd toegediend, veranderd in een pH 3, dan volgde er nog een sterkere reticulocyten vermeerdering, dan de eerste maal. Hieruit besloten zij tot een meerdere resorptie van ijzer in zuur milieu, dus tot een *verminderde resorptie bij achloorhydrie*.

Zooals reeds vermeld is op bldz. 65 en 66 kon door mij eveneens de groote invloed van zoutzuur-pepsine op de resorptie van ijzer worden aangetoond.

Ook Naegeli geeft aan, dat hij meerdere malen geen gevolg van ijzer zag, zolang geen zoutzuur daarbij gebruikt werd.

Starkenstein kwam tot de conclusie, dat ijzer slecht als ferrochloride geresorbeerd kan worden. Daarop laat hij volgen: „Ferrum pulveratum und Ferrum reductum haben jedoch den Nachteil, dasz sie nur dann hinreichend zur Wirkung kommen können, wenn ihnen im Magen auch die nötige Salzsäure zur Lösung zur Verfügung steht.” In deze uitspraak wordt wel zeer scherp de invloed van het zoutzuur op de ijzertherapie omschreven.

Reimann en Fritsch kwamen eveneens tot de conclusie, dat de resorptie van het ferrum reductum hoofdzakelijk door de aanwezigheid van het zoutzuur bepaald werd.

Dat de maagfunctie inderdaad een rol kan spelen in de ontwikkeling van een anaemie, blijkt wel uit het ontstaan van een hypochrome anaemie na gastroenterostomie en gastrectomie (Davies-Helge Lublin). Ook bij dierproeven heeft men kunnen constateeren, dat gastrectomie de oorzaak kan zijn van een hypochrome anaemie (Ivy).

Gaarne had ik nog over gegevens aangaande de opname van ijzer uit het voedsel bij achloorhydrie beschikt. Toch meen ik reeds op bovestaande gronden te mogen besluiten tot een slechtere ijzerresorptie bij a- of hypochloorhydrie.

Een bewijs voor de slechtere resorptie bij achloorhydrie vond ik nog in de onderzoeken van Keefer, Chi Shih Yang en K. K. Huang. Deze vonden bij vele lijders aan chronische dysenterie een anaemie. Hun patiënten bestonden hoofdzakelijk uit arme chineezers, die, wat vitamine betreft, een zeer onvoldoende

voeding gebruikten. Groenten en vleesch ontbraken meest op hun menu. Deze schrijvers zochten de reden van deze anaemie in een tekort aan vitaminen. Ze zagen n.l. meermalen na verandering van dieet reeds verbetering optreden, terwijl de chronische dysenterie nog in dezelfde mate aanwezig was. Onder hun ruim materiaal waren slechts 3 personen met anaemie, waarvan met zekerheid bekend was, dat ze een in alle opzichten voldoende voeding genoten hadden.

Bij maagonderzoek bleken deze 3 te lijden aan een achloorhydrie, terwijl deze afwijking bij geen der andere lijders was aangetroffen.

Deze schrijvers veronderstellen dan ook, dat een normaal dieet een patiënt niet behoedt voor anaemie, wanneer anaciditeit aanwezig is en daarbij nog een stoornis in de „nutrition”.

Is de maagsecretie normaal, dan zou in die omstandigheden geen anaemie behoeven op te treden, mits de voeding in allen deele voldoende is. Is er echter een tekort aan zekere benodigde stoffen in deze voeding, dan zou ook bij normale maagsecretie een anaemie kunnen ontstaan.

In dit symptomen-complex spelen dus zoowel voeding, achloorhydrie, als bloedingen een rol. Deze schrijvers plaatsen voor hun gevallen de voeding in het middelpunt.

Merkwaardig is, dat aan de voeding, achloorhydrie en bloeding, welke belangrijke factoren zijn in dit symptomen-complex, ook een rol wordt toebedeeld bij de „simple achlorhydric anemia”, „chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica”, „achylische chloranämie” of hoe men dit ziektebeeld ook noemen wil.

Zooals ik reeds in het litteratuuroverzicht aangaf en zooals ook uit eenige van mijn gevallen bleek, begonnen deze anaemieën vaak tijdens een zwangerschap of verergerden zij in dezen tijd; ook bloedingen spelen een rol in de anamnese. Zwangerschap en bloeding beteekenen voor de vrouw een ijzerverlies. In de zwangerschap toch onttrekt het foetus een belangrijke hoeveelheid ijzer aan het moederlijk organisme.

Wat de achloorhydrie betreft, deze is volgens meerdere schrijvers van het grootste belang voor het ontstaan van deze anaemie.

De rol, die de voeding speelt, is over het algemeen minder duidelijk. In de gevallen van DAVIES was de eenzijdigheid van het voedsel

zoo op den voorgrond tredend, dat hij daarop zijn deficientie-theorie bouwde. Ook het door mij beschreven geval II geeft wel heel sterk den indruk, dat hierbij de voeding een belangrijke factor was in de ontwikkeling van deze anaemie.

Te voren was ik reeds tot de conclusie gekomen, dat de slecht regenererende posthaemorrhagische anaemie en de anaemie in de gevallen XIII, XIV en XV moesten berusten op een ijzerdeficit. Daarbij was naar mijn meening de achloorhydrie in de laatste gevallen nog van meer belang dan het bloedverlies.

De groote overeenkomst van de gevallen XIII, XIV en XV met de „simple achlorhydrie anemia”, de stoornis in de ijzerresorptie, die tengevolge van de achloorhydrie bij dit laatste ziektebeeld moet bestaan en het feit, dat ijzerverlies een praedisponerend moment voor het ontstaan van deze anaemie is, doen mij ook de oorzaak van dit ziektebeeld zoeken in een ijzertekort.

De overeenkomst met de chronische posthaemorrhagische anaemie wordt nog grooter, doordat bij deze laatste eveneens veelvuldig een leucopenie wordt aangetroffen (Morawitz).

In de enkele slecht regenererende posthaemorrhagische anaemieën, die mij ter beschikking staan, vond ik zelfs naast de leucopenie nog een relatieve lymphocytose.

Bij deze beschouwingen staat de achloorhydrie dus weer in het middelpunt van de verklaring. *De achloorhydrie is de oorzaak, dat minder ijzer uit het voedsel gereserveerd wordt. Dit is de primaire factor. Bloedingen, zwangerschap en eenzijdige voeding zijn slechts secundaire factoren.*

Nog even wil ik nader ingaan op de belangrijkheid van zwangerschappen op het ontstaan van de anaemie. De invloed daarvan op het ontstaan van anaemie bij achloorhydrie wordt wel heel duidelijk gedemonstreerd door de proeven van Ivy. Deze verrichtte bij meerdere honden gastrectomie. Vier wijfjes, die een dergelijke operatie hadden ondergaan, maakten daarna meerdere zwangerschappen door. Tijdens elke zwangerschap ontstond anaemie, die op ijzer snel genas.

Deze dierproeven worden bevestigd door waarnemingen bij den mensch. Zoo zag Helge Lublin bij eenige vrouwen, waar gastrectomie verricht was, tijdens de zwangerschap een ernstige anaemie ontstaan.

Nu is er ook een eenvoudige verklaring te geven, waarom bij vrouwen de z.g. „chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica” zooveel meer voorkomt dan bij mannen.

Zooals ik boven reeds beschreef, verliest de vrouw maandelijks of tijdens de zwangerschap vrij belangrijke hoeveelheden ijzer. Dit voortdurend ijzerverlies en de daardoor aanwezige kleinere ijzerreserve in het lichaam zijn de redenen, dat een stoornis in de resorptie van het ijzer bij de vrouw zooveel spoediger een anaemie veroorzaakt.

Hier moet echter nog aan toegevoegd worden, dat over het algemeen achloorhydrie bij vrouwen meer voorkomt dan bij mannen. (Milton Conner).

Indien een man aan deze resorptiestoornis lijdt, zal eveneens extra-ijzerverlies tot een anaemie moeten voeren. De eenige reden tot ijzerverlies bij den man is een bloeding. In dergelijke gevallen zal echter de diagnose luiden: „chronische posthaemorrhagische anaemie”.

Ik vermoed dan ook, dat, wanneer bij de gevallen van chronische posthaemorrhagische anaemie stelselmatig de maagfunctie onderzocht werd, vele gevallen met achloorhydrie gevonden zouden worden. Reeds meerdere malen ontdekte ik op deze wijze een achloorhydrie.

De volgende onderzoeken van Weiner en Kaznelson zijn m.i. zeker niet in strijd met mijn opvatting over dit ziektebeeld.

Deze beide schrijvers onderzochten door punctie verkregen beenmerg. Bij de „kryptogenetische achylische chloranämie” vonden zij in het beenmerg 30 % tot 47 % normoblasten, terwijl in normaal beenmerg dit getal slechts 20 % bedraagt. Ook Dameshek vond in het beenmerg van de lijdens aan deze ziekte het aantal kernhoudende roode bloedlichaampjes sterk verhoogd.

Weiner en Kaznelson hebben hun onderzoek herhaald, nadat de patiënten met groote doses ijzer behandeld waren. Het aantal normoblasten bleek daarna sterk gereduceerd te zijn. Volgens deze onderzoekers is dit groote aantal normoblasten slechts te verklaren door een stoornis in de omvorming van de normoblasten in erythrocyten.

De nieuwvorming der erythroblasten toch gaat normaal door. Zij nemen dan ook als de oorzaak van deze anaemie een stoornis in

de rijping der normoblasten aan. Wat deze stoornis is, vermelden zij echter niet.

Naar mijn meening zal de reden van deze stoornis gezocht moeten worden in een door ijzergebrek vertraagde haemoglobinevorming.

Op de vorige bladzijden kwam ik tot de conclusie, dat de a- of hypochloorhydrie de primaire oorzaak van dit ziektebeeld zou zijn.

Het andere anaemisch syndroom, waarbij een stoornis in de maagsecretie als een bijna constant symptoom wordt aangetroffen, is de anaemia perniciosa. Deze beide ziektebeelden hebben meerdere symptomen gemeen. Naast de stoornis in de maagsecretie worden bij beide vaak ook tongafwijkingen en diarrhoe gevonden; tevens vertoont het witte bloedbeeld mede een groote overeenkomst.

Bij anaemia perniciosa moet, indien mijn opvatting juist is, ook een stoornis in de ijzerresorptie plaats hebben. Schijnbaar hiermede in strijd is de siderosis, die men bij secties van lijders aan anaemia perniciosa in de lever aantreft. De aanwezigheid van deze siderosis is echter geen teeken, dat er voldoende ijzer voor de normale hoeveelheid haemoglobine aanwezig was. Het bewijst slechts, dat er ijzer teveel was voor de abnormaal lage hoeveelheid haemoglobine, welke het bloed op het oogenblik van overlijden bevatte.

Het komt echter ook wel degelijk voor, dat siderosis van de lever ontbreekt. N a e g e l i beschrijft dit als een „schlechte Verwertung des Eisens in Spätstadien”.

Bestaat de stoornis in de ijzerresorptie inderdaad ook bij anaemia perniciosa, dan moet het volgende aan te toonen zijn.

- 1°. Tijdens levertherapie, wanneer dus het aantal erythrocyten toeneemt, moet in meerdere gevallen de kleurindex onder 1 dalen.
- 2°. Er moeten gevallen bekend zijn, waarbij de anaemia perniciosa vooraf wordt gegaan door het hier beschreven ziektebeeld.

Inderdaad kunnen we deze gegevens in de litteratuur vinden. Zoowel F a b e r en G r a m, als Z e r f a s zagen met verbetering van de anaemia perniciosa een verlaagde kleurindex optreden.

B e e b e en L e w i s vonden onder 108 lijders aan anaemia perniciosa 8 gevallen, waar de hoogste dosis lever geen normaal bloedbeeld kon teweegbrengen. Bij ijzertoediening geschiedde dit echter snel.

Doch ook overgangen van hypochrome anaemie in anaemia per-

niciosa zijn bekend. Reeds *Lenhartz, Zadek e. a.* (naar *Naegeli*) beschreven dergelijke gevallen.

Gram heeft echter elke twijfel opgeheven door zijn mededeeling in 1929 op het 14e Noorsche congres voor interne geneeskunde. Deze schrijver zag, zooals ik in den aanvang van dit hoofdstuk reeds aanhaalde, in één familie vader en zoon overlijden aan anaemia perniciosa. De dochter bleek te lijden aan een „anaemia simplex microcytotica”, zooals hij het ziektebeeld van *Nolen* nu noemt. Deze reageerde uitstekend op ijzer. In 1929 beschreef hij het verdere verloop van deze familie. Het bleek nu, dat na 1923 nog een zoon aan anaemia perniciosa was overleden. Bij de bovengenoemde dochter werd in 1927 een pernicious bloedbeeld gevonden bij normaal haemoglobine-gehalte. In 1929 ontwikkelde zich bij haar het volledige beeld der anaemia perniciosa.

Bij een andere dochter constateerde *Gram* in 1929 ook een „anaemia simplex microcytotica”, en „achylia gastrica”. Levertherapie bracht hierbij geen verbetering.

IJzer deed de anaemie snel verdwijnen.

Ook *Dameshek* beschrijft een geval van „hypochromic anemia”, dat na verloop van tijd overging in een anaemia perniciosa. In het stadium van de hypochrome anaemie zag hij genezing na ijzer, terwijl in het stadium van de anaemia perniciosa na lever succes volgde.

Hiermee is dus de ontbrekende schakel gevonden.

Over de benaming van dit ziektebeeld bestaat in de litteratuur een groot verschil van meening.

Iedere schrijver heeft aan dit ziektebeeld een eigen naam gegeven. Zoo vindt men:

„chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica”,
 „kryptogenetische achylische chloranämie”,
 „achylische chloranämie”,
 „anémie hypochrome chronique, dite achylique”,
 „simple achlorhydric anemia”,
 „chronic idiopathic secondary anemia”,
 „pseudo-pernicious anemia”,
 „anaemia simplex microcytotica”,

„hypochromic anemia with achlorhydria”,
 „chloroanaemia met achylia gastrica”,
 „primary hypochromic anemia (erythro-normoblastic anemia)”,
 „idiopathie hypochromemia”,
 „simple achylia anemia” (Faber-Meulengracht).

Wanneer men in den naam het beeld van de ziekte terug wil vinden, zijn vele dezer benamingen minder doeltreffend.

Waar achylia gastrica zelden aanwezig is, ja zelfs achloorhydrie vaak kan ontbreken, is elke betiteling met „achylisch” of „achlorhydrie” onjuist.

Het invoeren van het woord chlorose hierbij heeft reeds meerdere malen verwarring gebracht. Een chlorose vangt in de puberteit aan, vandaar dat velen zich dit beeld denken als een recidiveerende chlorose. Aangezien deze anaemie echter nooit of zelden meer wordt gezien, kan ook van een recidiveerende chlorose geen sprake zijn.

Bij de andere benamingen vindt men in het geheel de primaire oorzaak niet genoemd. Daarbij lijken mij de begrippen idiopathisch en secundair elkaar uit te sluiten.

Naar mijn meening moet de benaming voldoen aan de volgende eischen:

- 1°. Uit den naam moet het verband met de maagfunctie blijken;
- 2°. Het tekort aan haemoglobine, het ijzerdeficit, het hypochroom karakter moet in de benaming uitgedrukt worden.

Geen enkele betiteling voldoet hieraan. Misschien zou de naam „*hypochrome gastrogene anaemie*” de oplossing kunnen brengen.

Bij de studie over dit onderwerp heeft het mij verbaasd, dat het in de groote handboeken niet of nauwelijks behandeld wordt. Zoo zal men tevergeefs naar dit beeld zoeken in het „Handbuch der inneren Medizin” van Bergmann en Stachelin. Aubertin vermeldt de gevallen van Knud Faber, gaat verder echter niet op dit ziektebeeld in. Naegeli neemt in het kort de beschrijving en benaming van Kaznelson over, zonder eigen oordeel te geven of gevallen te publiceren. Eigenaardig doet het daarbij aan, de chlorose zeer uitgebreid beschreven te vinden. Dit ziektebeeld heeft toch zijn belang voor de medische praktijk verloren. Geen der jongeren heeft ooit een geval van chlorose gezien. De ouderen moeten 30 tot 40 jaar in hun herinnering teruggaan voor enkele gevallen.

Deze veronachtzaming in de handboeken doet te meer vreemd aan, daar Nolen reeds in 1925 op de belangrijkheid en het dagelijks voorkomen van dit ziektebeeld wees.

Tevens komt Nolen de eer toe de eerste te zijn geweest, die dit symptomen-complex als ziekte sui generis erkende.

HOOFDSTUK III.

ANAEMIA PERNICIOSA.

Algemeen.

De studie over de anaemia perniciosa is zoo uitgebreid, dat een volledige bespreking van deze ziekte met alle er over opgeworpen theorieën ver boven de bedoeling van dit proefschrift uit zou gaan. Men vindt een volledig beeld met litteratuurbespreking tot 1929 in het proefschrift van A. V e d d e r en zijn „Beschouwingen over de ziekte van A d d i s o n - B i e r m e r (pernicieuze anaemie)'' in de Geneeskundige Bladen. De sedert verschenen litteratuur werd door mij verwerkt, voor zoover ze voor mijn studie van belang was.

In de slotbeschouwingen van zijn laatste publicatie schrijft V e d d e r, dat naar zijn meening de volgende feiten den toets der kritiek kunnen doorstaan.

Een constitutioneele, familiale of hereditaire factor speelt bij het ontstaan der anaemia perniciosa een rol, en er bestaat primair een achylia gastrica, hoewel deze in een uitzonderingsgeval ook afwezig kan zijn. Het lijkt dezen schrijver aannemelijk, dat die primaire achylie een invloed op de vertering van het voedsel uitoefent.

Uit het succes, met de leverbehandeling verkregen, besluit ook hij, dat men bij deze ziekte waarschijnlijk met een „tekort'' in den ruimsten zin des woords te doen heeft. Dit schreef hij in 1929.

Aan de constitutioneele factor wordt steeds grootere waarde toegekend. M a r t i u s, die het eerst een dergelijke factor aannam, zocht het in een zwakte van het beenmerg. Ook K n u d F a b e r meende, dat een constitutioneele factor bepaalde of het beenmerg met een hyperchrome of hypochrome anaemie zou reageeren. N a e g e l i was eertijds van meening, dat de anaemia perniciosa ontstond door reactie van embryonale megaloblasten-resten in het beenmerg.

Sinds de andere symptomen van de anaemia perniciosa meer op

den voorgrond zijn getreden kon dit ziektebeeld niet meer verklaard worden door een beenmerg-aandoening alleen. Naast de aandoening van het beenmerg vindt men toch als bijna constante symptomen bij de anaemia perniciosa ook een aandoening van het zenuwstelsel en van het maagdarmkanaal.

Naegeli neemt dientengevolge tegenwoordig een toxine als oorzaak van deze drie stoornissen aan, maar kent daarnaast een overwegend belang toe aan de constitutioneele factor.

Dat inderdaad de constitutie een rol speelt in het ontstaan van de anaemia perniciosa blijkt wel uit het feit, dat in 8 % der gevallen hereditaire of familiale momenten zijn aan te wijzen.

Deze constitutie-theorie heeft een groote steun gevonden in de bothriocephalus anaemie, die klinisch volkomen gelijk is aan de cryptogenetische anaemia perniciosa. (Naegeli). Ook bij de bothriocephalus anaemie wordt hetzelfde bloedbeeld als bij Biermer's anaemie aangetroffen. Daarenboven vaak ook achylia gastrica, strengsymptomen, netvliesbloedingen, hetzelfde witte bloedbeeld en succes van levertherapie in die gevallen, waarin de worm nog niet is afgedreven.

Nu constateerde Schumann bij vele lijders aan bothriocephalus anaemie, jaren na dat deze worm was afgedreven, een cryptogenetische anaemia perniciosa. Daarbij komt, dat slechts een gering aantal van de personen, die deze worm herbergen, gaan lijden aan de bothriocephalus anaemie. Bij slechts ongeveer 0.015 % der wormdragers ontstaat deze anaemie.

Deze overwegingen voerden Schumann er toe de worm slechts als „auslösend” moment op te vatten en in de constitutie de overheerschende factor te zoeken. In deze meening werd hij versterkt, doordat in de familie van de lijders aan bothriocephalus anaemie meerdere malen gevallen van Biermer's anaemie voorkwamen.

Naegeli neemt, zooals ik boven reeds aanhaalde, als oorzaak van de anaemie van Biermer een hypothetisch toxine aan, maar legt daarbij zeer den nadruk op de constitutioneele factor. Men zou dan moeten aannemen, dat de constitutie op een of andere wijze deze toxine-vorming ten gevolge had en dat deze toxine de beenmerg-zenuw- en gastro-intestinale aandoening te voorschijn roept.

Volgens Naegeli zijn echter de bothriocephalus anaemie, de zeldzame gevallen van anaemia perniciosa bij graviditeit en lues, klinisch volkomen identiek met Biermer's anaemie. Hij vat de anaemia perniciosa dan ook op als een symptomencomplex en niet als een aetiologische eenheid. Hij noemt het een „klinische und pathogenetische Einheit, aber eine ätiologische Vielheit”.

Naar mijn meening volgt hieruit, dat de constitutioneele factor dus niet is het vermogen om toxine te vormen, doch een abnorme gevoeligheid van het beenmerg, ruggemerg en den maag darm ten opzichte van verschillende toxinen. Of men moet aannemen, dat onder invloed van de bothriocephalus latus, graviditeit of lues, het toch reeds aanwezig vermogen om dit toxine te vormen versterkt wordt.

Dit alles is theorie. Het eenige, wat naar mijn meening vast staat, is, dat in een gering percentage (8 %) der gevallen hereditaire of familiale momenten voorkomen. Hieruit volgt slechts, dat de constitutie in een gedeelte der gevallen een rol speelt. Daardoor is men echter niet gerechtigd, deze factor voor alle gevallen aan te nemen.

Mag de constitutioneele theorie zich in een groote belangstelling verheugen, daarnaast heeft echter ook de deficientie-theorie de laatste jaren vele aanhangers gewonnen.

De onderzoekingen van Castle hebben hiertoe veel bijgedragen. Waar dit onderzoek zeer belangrijke resultaten heeft opgeleverd voor de behandeling van en het inzicht in de anaemia perniciosa, wil ik deze uitvoeriger aanhalen.

De groote successen van de levertherapie bij lijders aan anaemia perniciosa hadden Minot en Murphy er toe gebracht deze ziekte tot de deficientie-ziekten te rekenen. De voor het lichaam zoo noodige stof zou volgens Cohn¹⁾, Minot, West and

¹⁾ Minot, Cohn en medewerkers, West en Howe hebben het zeer waarschijnlijk gemaakt, dat de werkzame stof uit de lever een polypeptide is.

Het gelukte West en Howe zelfs het chininezout van deze stof in kristallijne vorm te bereiden. 200 mg. van dit zout bleek reeds voldoende om de hoogste reticulocyten-uitstorting te voorschijn te roepen. West en Howe geven echter daarbij uitdrukkelijk op, dat zoolang de stof niet synthetisch gemaakt is, de mogelijkheid van een hoog potentieele andere stof niet is uit te sluiten.

Howe een polypeptide zijn, een splitsingsproduct van eiwitten.

De bijna constant aanwezige achylia gastrica bij anaemia perniciosa, de perniciosagevallen na gastrectomie, het veelvuldig voorkomen van a- of hypochloorhydrie in de familie van lijders aan anaemia perniciosa, het geval van Shaw, waarbij een spontane remissie optrad na terugkeer van vrij zoutzuur, deden Castle de vraag stellen: „is misschien de achylie de oorzaak van een slechte eiwitdigestie, waardoor de polypeptiden noodig voor den opbouw der erythrocyten niet ontstaan?”

Hij heeft op de volgende wijze de gestelde vraag beantwoord.

Bij gezonde personen werd een uur, nadat zij 300 g. vleesch hadden gebruikt, de maag ontledigd. De daardoor verkregen substantie werd, nadat met zoutzuur de pH op 2.5 tot 3.5 was gebracht, 6 tot 30 uur in de broedstoof geplaatst en daarna in de maag van lijders aan anaemia perniciosa gebracht. In 8 der 10 gevallen zag hij een belangrijke reticulocytenvermeerdering optreden, gevolgd door een verhooging van het aantal erythrocyten. Twee gevallen vertoonden geen enkele reactie. Castle zelve schreef dit laatste toe aan het vervoer, dat in deze gevallen plaats had gehad.

In verband met de ondervinding van Elders, dat een dieet, rijk aan vleesch, verbetering zou brengen in spruw- en perniciosagevallen, heeft Castle bij 3 lijders aan anaemia perniciosa nog het volgende onderzoek verricht.

Hun werd dagelijks 200 à 300 g. fijn verdeeld vleesch, waarvan de pH op 5 was gebracht, verstrekt. Bij geen enkele van deze patiënten volgde echter reticulocytenvermeerdering.

Uit deze onderzoeken blijkt, dat bij de vertering van vleesch in de normale maag stoffen voorkomen of gevormd worden, die een zelfde werking op het bloedbeeld uitoefenen als lever. Het vleesch zelve doet dit niet. Nu rees de vraag: scheidt de gezonde maag een stof af, die zoodanig werkt, of ontstaat deze stof eerst door inwerking van de maagsecreten op het vleesch.

Castle en Townsend gaven dagelijks aan 3 lijders aan anaemia perniciosa 150 à 300 g. maagsecreet, verkregen van normale personen in nuchteren toestand na histamine-injectie. Er volgde geen enkele reactie in het bloed.

Gaven zij aan hun patiënten 's avonds dit maagsecreet en

's morgens 200 g. vleesch, dan was er in enkele gevallen een gering resultaat merkbaar.

Gaven ze echter een mengsel van 150 à 300 cm³. maagsecreet en 200 g. vleesch, nadat dit 2 uur in de broedstoom had gestaan, dan volgde dezelfde verandering in het bloedbeeld als bij levertherapie. Het hoogste aantal reticulocyten, dat bereikt werd, was 30.2 %.

Het effect van deze behandeling stond gelijk met de resultaten van dagelijksche toediening van 135 à 225 g. lever.

Castle, Townsend and Heath herhaalden deze proeven met speeksel, duodenaalvocht en pepsine-zoutzuur. Ook deze vloeistoffen lieten ze eenige uren in een broedstoom op vleesch inwerken. Daarna werd dit mengsel bij lijders aan anaemia perniciosa in de maag gebracht. Bij geen enkele van deze patiënten werd een reticulocytenvermeerdering waargenomen.

Werd maagsap van een gezond persoon eerst een half uur op 75 à 80° verhit en liet men het daarna op vleesch inwerken, dan zagen ze hiervan geen enkel resultaat op het bloedbeeld bij lijders aan anaemia perniciosa.

Uit de bovenstaande onderzoeken volgt dus:

1. Groote doses vleesch alleen hebben geen therapeutisch effect op anaemia perniciosa.
2. Het maagsecreet zelve van gezonde personen bevat geen stoffen, die een verbetering in het bloedbeeld bij anaemia perniciosa te voorschijn kunnen roepen.
3. Door inwerking van normaal maagsecreet op vleesch worden stoffen gevormd, die wel een dergelijke werking veroorzaken.
4. De stof, die in het normale maagsecreet voorkomt, doch in het maagsap bij lijders aan anaemia perniciosa zou ontbreken, is een thermolabile stof, waarschijnlijk een enzym.

Castle, Townsend and Heath kwamen in verband met de onderzoeken van Cohn, Minot, West and Howe tot de gevolgtrekking, dat er bij lijders aan anaemia perniciosa een stoornis in de eiwitvertering moet bestaan.

De oorzaak hiervan moet volgens hen gezocht worden in het ontbreken van een proteolytisch ferment.

Deze onderzoekingen hebben voor het eerst met zekerheid bewezen, dat er verband bestaat tusschen de maagfunctie en het bloedbeeld bij anaemia perniciosa.

Middleton en Stiehn konden de waarneming van Castle en Townsend bevestigen, voor zoover dit het negatieve resultaat van maagsap alleen betrof. Deze schrijvers behandelden eenige lijders aan anaemia perniciosa met maagsap van gezonden. Dit had echter geen enkelen invloed op het bloedbeeld.

Het ontbreken van het proteolytisch ferment houdt geen direct verband met het ontbreken van vrij zoutzuur of pepsine.

Zoo komt het voor, dat zoutzuur en pepsine aanwezig zijn en het proteolytisch ferment van Castle ontbreekt. Castle, Townsend and Heath waren n.l. in de gelegenheid hun bovenbeschreven proeven te herhalen bij enkele gevallen van anaemia perniciosa, waarbij geen achloorhydrie aanwezig was. Een mengsel van het maagsap van deze personen met vleesch bleek, na verstrekking aan lijders aan anaemia perniciosa, geen enkelen invloed op hun bloedbeeld uit te oefenen.

Maar ook komen er gevallen van achylia gastrica voor, waarbij geen enkel symptoom van anaemia perniciosa wordt gevonden. Daarenboven bleek het Heath, dat maaginhoud van lijders aan achloorhydrie (drie gevallen van chlorosis tarda, een geval zonder anaemie) even goed werkzaam was, als maaginhoud van geheel gezonde personen.

Dat er gevallen bestaan van volledige achylia gastrica, zonder dat een anaemia perniciosa zich ontwikkelt, wordt door Castle en zijn medewerkers als volgt verklaard:

Wanneer een stoornis in de maagsecretie ontstaat, dan lijdt het eerst de zoutzuur- en pepsine-uitscheiding, de secretie van de hypothetische stof blijft langer gehandhaafd. Op deze wijze zijn dus vele gevallen van achylia gastrica potentieele gevallen van anaemia perniciosa.

Volgens de opvatting van Castle en zijn medewerkers, verloopt de anaemia perniciosa dus als volgt:

Primair is de stoornis in den aanmaak van stoffen, benodigd voor den opbouw van normale erythrocyten. De laatste kunnen daardoor niet meer normaal worden gevormd. De aldus gevormde

erythrocyten zijn niet zoo resistent als de normale, zoodat een snellere afbraak, dus een verhoogde haemolyse, ontstaat.

Dat die stoornis aan de haemolyse voorafgaat, was door N a e g e l i reeds aangetoond. Deze zag het hyperchrome bloedbeeld met de kenmerkende megalocyten somwijlen jarenlang aan de eerste teekenen van haemolyse voorafgaan.

Naar aanleiding van de onderzoekingen van Castle en Towns end zijn door Sturgis, Isaacs en Sharp proeven genomen met rauwe en gedroogde varkensmaag. Daarbij bleek, dat ook verstreking van rauwe of gedroogde varkensmaag, een grooten invloed ten goede uitoefende op het bloedbeeld bij anaemia perniciosa.

Dit werd door anderen, als Milton Conner, Snapper en Du Preez e.a. bevestigd. Deze onderzoekers konden zelfs constateren, dat per gram maag meer actiefwerkend bestanddeel aanwezig was dan per gram lever.

Dat de maagfunctie een belangrijke plaats toekomt bij het ontstaan der anaemia perniciosa, is reeds lang vermoed. Zoolang het probleem der anaemia perniciosa bestaat, heeft men getracht, de achylia gastrica in het middelpunt der verklaring van het ontstaan dezer anaemie te plaatsen. Alle gastro-intestinale theorieën o.a. gingen er van uit, dat de achylia gastrica een veranderde bacterie-flora in den dunnen darm mogelijk maakt.

De laatste jaren zijn echter nog andere waarnemingen bekend geworden, die mede wezen op het ontbreken van de normale maagfunctie als oorzaak der anaemia perniciosa.

Het bleek n.l., dat meerdere gevallen van maagresectie gevolgd werden door een pernicieuze anaemie.

N a e g e l i echter meent hieraan geen waarde te mogen hechten. Het is volgens hem niet met zekerheid te bewijzen, dat het optreden van deze anaemie jaren na maagresectie ook het gevolg daarvan moet zijn. Het kan even goed een toevallige complicatie zijn. Daarenboven betwijfelt hij, of de diagnose anaemia perniciosa na maagresectie juist was.

Inderdaad krijgt men bij de bestudeering van de litteratuur meerdere malen den indruk, dat niet alle schrijvers onder het begrip anaemia perniciosa hetzelfde ziektebeeld verstaan. Vaak wordt bij de beschrijving der gevallen volstaan met de vermelding der diagnose

en aanhaling van enkele kenmerken en wordt niet medegedeeld, of het bilirubine-gehalte van het bloed en andere belangrijke symptomen werden nagegaan, zoodat de lezer de diagnose niet zelf kan bevestigen.

Daarnaast treft men zelfs anaemieën met verlaagde kleurindex, verhoogd thrombocytengetal, ontbreken van de meer dan normale hoeveelheid bilirubine in het bloed, leucocytose, enz., die als gevallen van perniciosa worden aangenomen. In het algemeen wordt nog teveel een hyperchrom bloedbeeld als identiek met anaemia perniciosa beschouwd.

Naegeli wijst er voortdurend en met nadruk op, dat dit niet juist is. Bij haemolytische anaemieën en in stadia van sterke regeneratie bij andere anaemieën, kan men ook een verhoogde kleurindex vinden. Bekend is ook het hyperchrome bloedbeeld bij carcinoom met metastasen in de botten.

Naegeli onderscheidt daarom de macroblast en macrocyt van de megaloblast en megalocyt. Slechts de laatste twee zijn de essentiele kenmerken van het pernicieuse bloedbeeld. Als verschilpunten tusschen macrocyt en megalocyt geeft Naegeli aan:

De macrocyt is een groote meest jonge erythrocyt, die veelal meer of minder het verschijnsel der polychromasie vertoont en vaak Jolly-lichaampjes herbergt.

De megalocyt heeft meest een ovale vorm, een niet of nauwelijks waarneembare „Delle”; daarbij is de cel sterk haemoglobine-houdend.

Dit onderscheid tusschen megalocyt en macrocyt is echter nog niet voldoende in de litteratuur doorgedrongen. Te veel nog krijgt men den indruk, dat alleen de grootte der erythrocyten als maatstaf voor een megalocyt wordt aangenomen.

Het sterkst vindt men dit uitgedrukt in de publicaties van Jörgensen en Warburg, Borgbjærg en Lottrup en Meulengracht. Deze schrijvers rekenen alle erythrocyten grooter dan 8.6μ tot de megalocyten. Volgens Jörgensen en Warburg zou een anaemie zeer suspect voor anaemia perniciosa zijn, indien het aantal van deze megalocyten meer dan 15 % van het geheele aantal erythrocyten bedroeg.

Dat er inderdaad twee afzonderlijke soorten groote roode bloedlichaampjes bestaan, blijkt ook uit eenige gevallen, door mij waargenomen, die in Hoofdstuk V een plaats zullen vinden.

Wanneer men dan ook in de litteratuur gevallen vindt, die op belangrijke punten afwijken van het typische klinische beeld der anaemia perniciosa en er geen duidelijke megaloblasten zijn waargenomen, dan is m.i. twijfel aan de juistheid der diagnose gerechtvaardigd.

Wanneer men echter de gevallen van anaemia perniciosa, die optreden na maagresectie, bestudeert, dan zijn er eenige bij, die alle symptomen van deze anaemie vertoonen. Zoo moeten m.i. de gevallen, beschreven door Dennig, Scheidel, Hurst en Glanvill (verzameld door Helge Lublin) en door Poole en Foster, zeker tot anaemia perniciosa gerekend worden. In deze beschrijving vindt men alle symptomen van de anaemia perniciosa vermeld. In de laatste 3 gevallen, waarbij levertherapie werd toegepast, bleek het bloedbeeld hierop uitstekend te reageeren. Wanneer men daarbij in aanmerking neemt, dat in het geval Hurst en Glanvill de patiënt 34 jaar oud was en de anaemie ontstond 2 jaar na de operatie, terwijl deze laatste periode voor het geval Poole en Foster 4 jaar was, dan kan men m.i. het verband tusschen maagresectie en anaemia perniciosa niet loochenen.

Ook in het geval van anaemia perniciosa, door Du Bois waargenomen en door Castle vermeld, bij een kind van 13 jaar, waarbij een uitstekende reactie op levertherapie volgde, moet een verband tusschen maagfunctie en deze anaemie worden aangenomen. In het verder verloop van dit geval ontwikkelde zich een pylorusstenose. Bij operatief ingrijpen bleek een pakket tuberculeuze klieren de pylorus af te sluiten. Castle zelve verklaart het geval aldus: De obstructie van de pylorus heeft een achylie veroorzaakt en deze achylie had een anaemia perniciosa ten gevolge.

Uit de proeven van Castle, Townsend en Heath, het succes van maagpraeparaten bij anaemia perniciosa en het ontstaan van een dergelijke anaemie na maagresectie, lijkt het me wel bewezen, dat de oorzaak van de bloedafwijkingen bij anaemia perniciosa gezocht zal moeten worden in een stoornis van de normale maagfunctie.

De deficientie-theorie, die op deze feiten gebaseerd is, verwerpt Naegeli geheel. Integendeel, hij vermeldt: „Ich vertrete daher mit Entschiedenheit die Auffassung, von irgendeiner Beweisführung,

dasz Perniciosa durch gastrointestinale Prozesse entstehe, ist keine Rede''.

In hoofdzaak brachten de volgende overwegingen hem tot deze uitspraak.

Van het trias beenmerg-, zenuw- en gastrointestinale aandoening wordt slechts de beenmergaandoening door de lever- of maagtherapie beïnvloed. Het bloedbeeld reageert hier prachtig op, zeer vaak wordt een kleurindex van 1 bereikt. Maar met deze verbetering in het bloedbeeld gaat echter niet gepaard een verbetering in de strengsymptomen, de achylia gastrica en de glossitis. Het zou dus slechts een symptomatische behandeling zijn. Waar lever bij 50 % der gezonden ook een lichte haemoglobine-verhooging veroorzaakt (C r a n e, H o w a r d and M u r p h y), meent N a e g e l i de levertherapie als prikkeltherapie te moeten beschouwen. Hiermede zouden dan ook de leverresistente gevallen verklaard kunnen worden.

N a e g e l i beroept zich voor de onwerkzaamheid van de levertherapie op de strengafwijkingen mede op C u r s c h m a n n, S e y d e r h e l m en P i n e a s. Hij is zoo vast overtuigd van deze onwerkzaamheid, dat hij schrijft: „Mann kann heute bestimmt sagen, dasz die Leber die spinalen Prozesse nicht beeinflusst, dasz also trotz der Leber das Toxin im Nervensystem weiter aktiv bleibt.”¹⁾

Andere onderzoekers evenwel, o.a. S c h i l l i n g en D o m a r u s (naar N a e g e l i) zagen de strengsymptomen onder levertherapie verbeteren.

S c h i l l i n g vermeldt o.a. gevallen, waarbij terugkeer van opgeheven reflexen plaats had; eveneens zag hij bij een geval teruggang van de ataxie na maandenlang gebruik van „Naturleber”.

Van een beïnvloeding der achylie door lever of maagtherapie is echter niets gebleken.

Een gestoorde maagfunctie als oorzaak aan te nemen, is N a e g e l i

¹⁾ Hiermede in overeenstemming is het feit, dat sinds de leverbehandeling is ingevoerd, het aantal en de ernst der gevallen van funiculaire myelose is toegenomen (S c h o t t m ü l l e r). Dit vindt zijn verklaring vermoedelijk hierin, dat vóór de behandeling met lever, vele lijders aan anaemia perniciosa overleden aan de anaemie zelve. Door den langeren duur van de anaemia perniciosa na de invoering van de levertherapie is echter de kans zooveel grooter geworden, dat bij deze lijders een myelose ontstaat.

niet mogelijk, in verband ook met het feit, dat er gevallen van anaemia perniciosa zijn met vrij zoutzuur in de maag. Bij de bothriocephalus anaemie wordt zelfs slechts in 50 % der gevallen achylia gastrica gevonden. In die gevallen heeft men meerdere malen ook het ontstaan der achylie kunnen constateeren in het verloop der anaemie.

Daar Castle, Townsend en Heath hebben vastgesteld, dat het niet het zoutzuur of pepsinegebrek is, dat een stoornis in de vertering doet ontstaan, doch een nog onbekende stof, zoo mag aan vrij zoutzuur geen te groote rol meer worden toebedacht.

Een groote vooruitgang in de behandeling der anaemia perniciosa viel weer te boeken, toen het Gänsslen gelukte een leverextract te bereiden, dat parenteraal toegediend kon worden. Hij behandelde zijn patiënten dagelijks met een intramusculaire injectie van 2 cm³. extract, het equivalent van 5 g. lever en zag daarvan zeer mooie resultaten. Vooral kon hij van deze therapie een gunstige invloed op de funiculaire myelose constateeren.

Zijn uitkomsten werden bevestigd door Schilling. Deze schrijver roemt eveneens de uitwerking ervan op de zenuwafwijkingen.

Beide schrijvers zagen bij deze behandelingswijze geen enkel resistent geval meer.

Castle en Laskey Taylor bereidden een extract, dat intraveneus gebruikt kon worden.

Een eenmalige toediening van het extract van 100 g. lever deed een sterke reticulocytenvermeerdering ontstaan, die gevolgd werd door een belangrijke verhooving in het haemoglobine-gehalte en erythrocytenaantal. Een van de gevallen, die zij op deze wijze behandelden, had te voren reeds geruimen tijd leverextract (het equivalent van 300 g. lever per dag) gebruikt, zonder dat verbetering intrad.

De werking van het parenteraal toe te dienen extract wordt als zoo afdoende beschouwd, dat Gänsslen schrijft: „Für mich besteht allen Grund, die Diagnose anzuzweifeln, wenn eine vorschriftsmässige Campolon Kur keinen Erfolg gebracht hat”.

Gantenberg is het over de werking van het injectiebaar extract op het bloedbeeld volkomen met Gänsslen en Schilling

eens, doch hij vermeld, dat de paraesthesieën onbeïnvloed blijven.

Na de hiervolgende beschrijving der door mij behandelde gevallen, zal ik het bovenstaande naar aanleiding van mijn eigen waarnemingen nader bespreken.

Behandelde gevallen.

XVIII. V r o u w, 64 jaar. In de familieanamnese geen bijzonderheden.

Sinds 9 maanden heeft ze klachten over moeheid, hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen en vermindering van de eetlust. De laatste 3 weken zijn deze klachten verergerd. Reeds sedert eenige jaren heeft ze pijnen in de tong en diarrhoe, dikwijls lichte oedemen aan de voeten. Nycturie: Vroeger is zij niet ziek geweest.

Status praesens. Algemeene voedingstoestand: matig.

Psyche: iets somnolent en verward.

Huid: op armen en beenen petechiën.

Lichte oedemen aan de beenen.

Pols: frequentie 96, pulsus irregularis perpetuus.

Conjunctivae bulbi: sub-icterisch.

Tong: randen atrophisch.

Longen: beiderzijds achter onder vochtige rhonchi.

Hart: puntstoot 2 cm, buiten den medioclaviculair lijn. Geen duidelijke vergrooting naar rechts. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever noch milt palpabel.

Reflexen: kniepees- en achillespeesreflex niet op te wekken. Geen pathologische réflexen. Sensibiliteit ongestoord. Geen ataxie.

Urine: Urobiline ++++. Sediment: leucocyten.

30/V 31. Hg. 19; Er. 930.000; Le. 3050; K.I. 1.3; Thromboc. 48.000; Ret. 1.85 %.

Sterke anisocytose en poikilocytose, veel megalocyten, enkele normo- en megaloblasten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten, gemeten volgens de methode P i j p e r, groter dan normaal.

St.k. 4 %; Sg.k. 39½ %; Ly. 53 %; Gr.m. 3½ %.

Bilirubine-gehalte in het bloed, bepaald met de methode H i j m a n s v. d. B e r g h: directe reactie: negatief; indirecte reactie: 1.5 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, M ü l l e r, K a h n: negatief.

Bij gefractioneerd maagonderzoek bleek noch vrij zoutzuur, noch pepsine in den maaginhoud aanwezig te zijn.¹⁾

Oogonderzoek: cataracta senilis. Beiderzijds in fundo multi-pele net-vlies bloedingen; papillen: breede excavatie's.

¹⁾ In alle gevallen, beschreven in dit hoofdstuk, werd bij gefractioneerd maagonderzoek een subcutane injectie van ½ cm³. histamine gegeven.

Den 30en Mei werd 10 cm³. leverextract¹⁾, overeenkomend met 50 g. lever, gemengd met 200 cm³. physiologische zoutsolutie, langzaam intraveneus toegediend. Patiënte kreeg een koude rilling en temperatuurstijging tot 39°.

1/VI. Bloedtransfusie 225 cm³.

2/VI. Intraveneuse toediening van 20 cm³. leverextract, wederom gevolgd door temperatuurstijging en koude rilling.

Den 6/VII werd nogmaals 20 cm³. leverextract intraveneus gegeven, waarna geen koude rilling of temperatuurstijging volgde.

Tot 1/VIII werd geen lever meer gegeven. Op dien datum werd begonnen met ventraemon, 4 maal daags een lepel.

Verloop van het bloedbeeld:

					intrav. leverextr.
30/V.	Hg. 18;	Er. 780.000;	Ret. 2.2 %;		bloedtransfusie.
2/VI.	" 25;	" 970.000;	" 2 %;		intrav. leverextr.
3/VI.	" 27;	" 1.060.000;	" 6 %;		
4/VI.	" 25;	" 1.125.000;	" 16 %;		Thromboc. 56000.
5/VI.	" 29;	" 1.220.000;	" 17 %;		Urobiline: ++.
6/VI.	" 32;	" 1.590.000;	" 13 %;		
8/VI.	" 40;	" 1.690.000;	" 13 %;		
10/VI.	" 43;	" 1.980.000;	" 7 %;		
12/VI.	" 46;	" 1.820.000;	—		
15/VI.	" 45;	" 2.120.000;	" 6 %;		
18/VI.	" 50;	" 2.150.000;	" 2.7 %;		Urobiline +.
22/VI.	" 51;	" 2.270.000;	" 1.2 %;		Le. 4600.
27/VI.	" 59;	" 2.610.000;	" 0.8 %;		Le. 5200; Thromboc.
					119000.
3/VII.	" 63;	" 2.480.000;	—		Le. 3300; Urobiline:
					zwak +.
6/VII.					intrav. leverextr.
8/VII.	" 66;	" 2.360.000;	" 0.2 %;		Le. 4100.
9/VII.	—;	—	" 0.34%;		Urobiline: zeer zwak +.
10/VII.	" 68;	" 2.980.000;	" 1.1 %;		Le. 5900.
11/VII.	—;	—	" 3.8 %;		Le. 5100.
12/VII.	—;	—	" 3.8 %;		
13/VII.	" 68;	" 2.870.000;	" 3.6 %;		

¹⁾ De eerste gevallen werden behandeld met het leverextract, dat door de N.V. „Organon” te Oss ter beproefing beschikbaar was gesteld. Aan dit praeparaat was destijds echter nog geen naam gegeven. De firma „Organon” heeft eerst later aan haar inspuikbaar leverextract eveneens den naam „Pernaemon” gegeven. Dit is de reden, waarom in de ziektegeschiedenissen van meerdere gevallen vermeld werd, dat leverextract intraveneus of intramusculair gegeven werd, zonder daarbij den naam van het praeparaat te noemen.

14/VII.	—;	—	; Ret. 3	%.
15/VII.	—;	—	; „	2.25%; Urobiline: —.
16/VII.	Hg. 73;	Er. 3.020.000;	„	1.2 %.
17/VII.	—;	—	; „	1.2 %.
31/VII.	„ 70;	„ 3.119.000;		; ventraemon.
5/IX.	„ 82;	„ 4.350.000;		; Le. 6100; K.I. 1.2.

De indirecte reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h was den 8/VI tot 1 E. gedaald en bedroeg 4/VII 0.8 E. De urobiline-reactie in de urine daalde geleidelijk van +++ tot —.

Het verloop van den algemeenen toestand was als volgt: de eerste dagen was de toestand zeer slecht, o.a. had patiënte een pulsus irregularis perpetuus en verwarde psyche. Cardiotonica brachten geen verbetering. Bloedtransfusie bracht een nauwelijks waarneembare verbetering. De pols bleef sterk irregulair.

Den 3en Juni werd patiënte helder van geest en voelde zich belangrijk verbeterd. Deze verbetering nam de volgende dagen snel toe. Den 5en Juni werd de pols regulair.

De eerste dagen ontstond na elk bloedonderzoek een haematoompje op de plaats van de bloedafname; ook het phenomeen van R u m p e l l - L e e d e was positief. Den 2en Juni waren deze verschijnselen niet meer waar te nemen, ook petechiën werden niet meer gezien.

Patiënte herstelde nu snel. Paracesthesiën kwamen niet voor. Bij het loopen waren de beenen wel stijf, doch een duidelijke ataxie was niet aan te toonen.

Bij binnenkomst had patiënte reeds leucocyten in de urine. Tijdens haar verblijf in de inrichting bleek ze ook te lijden aan een cystitis.

In December 1931 was patiënte nog in een zeer goeden toestand. Ze had sinds het begin van de behandeling geen tongpijnen meer gehad. Ze voelde zich geheel gezond.

XIX. V r o u w, 50 jaar. De familie-anamnese levert geen bijzonderheden op.

Sinds 14 dagen heeft ze hoofdpijnen, en is ze zeer gauw vermoeid. De laatste 5 maanden is ze ook vermagerd. Ze heeft nooit diarrhoe gehad en had nooit pijn aan de tong.

Voor $\pm \frac{1}{2}$ jaar werd ze wegens Morbus Basedowi met röntgenbestraling behandeld. Sindsdien hebben zich geen symptomen van deze ziekte meer voorgedaan.

Status praesens. Algemeene voedingstoestand: matig.

Psyche: helder.

Oedemen: praetibiaaloedeem.

Pols: frequentie 104, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 132, minimaal 65.

Conjunctivae: bleek; conjunctivae bulbi: niet duidelijk subicterisch.

Tong: niet atrophisch.

Longen: beiderzijds brouchitische geruischen.

Hart: puntstoot $\pm \frac{1}{2}$ cm. buiten den medioclaviculair lijn, geen vergroting van het hart naar rechts, systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever noch milt palpabel.

Reflexen: zeer levendig, geen pathologische reflexen. De sensibiliteit is ongestoord.

Urine: urobiline +++.

3/VI 31. Hg. 34; Er. 1.860.000; Le. 2800; K.I. 1.18; Thromboc. 42000; Ret. 1.7 %.

Sterke anisocytose, weinig poikilocytose, enkele normoblasten, veel megalocyten, geen megaloblasten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten is volgens Pijper groter dan normaal.

Eos. 2 %; Bas. 1 %; Myeloc. 1 %; St.k. 2 %; Sg.k. 61 %; Ly. 25 %; Gr.m. 8 %.

Bilirubinegehalte in het bloed: directe reactie van H ij m a n s v. d. B e r g h: negatief; indirecte reactie: 1 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, K a h n, M ü l l e r: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief. Geen wormeieren.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

Oogonderzoek: peripapillair enkele zeer fijne radiair verloopende haemorrhagiën.

Röntgenologisch onderzoek: longen: geen afwijking.

Het verloop van het bloedbeeld voor de opname in de ziekeninrichting was:

29/I 31. Hg. 50; Er. 2.765.000; Le. 5150.

9/II „ 51; „ 2.500.000; — .

10/III „ 59; „ 3.140.000; — .

20/IV „ 58; „ 3.530.000; — .

1/VI „ 29; „ 1.970.000; Le. 3050.

Na opname in de ziekeninrichting:

5/VI Hg. 34; Er. 1.840.000.

8/VI „ 32; „ 1.660.000.

12/VI „ 28; „ 1.600.000; Le. 2100; Ret. 3 %; intrav. leverextr.

In het uitstrijkpraeparaat werden nu ook megaloblasten gevonden. De indirecte reactie van H ij m a n s v. d. B e r g h bedroeg nu 1.4 E. Urobiline in de urine +++.

Op 12/VI werd het extract van 50 g. lever intraveneus toegediend; er volgde geen koude rilling.

13/VI: intraveneuse toediening van het extract van 100 g. lever. Nu volgde een koude rilling.

10/VII: intraveneuse toediening van 100 g. leverextract. Nu weder geen koude rilling.

Verloop van het bloedbeeld:

13/VI.	Hg. 30;	Er. 1.550.000;	— ;	Ret. 2.3 %;	intrav.leverextr.
14/VI.	„ 26;	„ 1.345.000;	— ;	„ 1.7 %.	
15/VI.	„ 26;	„ 1.340.000;	— ;	„ 3.8 %.	
16/VI.	„ 29;	„ 1.140.000;	Le. 2150;	„ 17 %.	
17/VI.	„ 31;	„ 1.575.000;	„ 1750;	„ 30 %.	
18/VI.	— ;	— ;	„ 2300;	„ 34.5 %.	
19/VI.	„ 39;	„ 1.740.000;	„ 2050;	„ 30.5 %.	
20/VI.	— ;	— ;	„ 2100;	„ 22.5 %.	
22/VI.	„ 47;	„ 1.920.000;	„ 3300;	„ 10.2 %.	
23/VI.	— ;	— ;	„ 3900;	„ 13.1 %.	
24/VI.	„ 50;	„ 2.350.000;	„ 3900;	„ 5.6 %.	
26/VI.	„ 52;	„ 2.170.000;	„ 4300;	„ 4.8 %.	
29/VI.	„ 53;	„ 2.300.000;	„ 2700;	„ 1.4 %.	
1/VII.	„ 57;	„ 2.810.000;	„ 2800;	„ 1.8 %.	
7/VII.	„ 63;	„ 2.820.000;	— ;	— .	
10/VII.					intrav.leverextr.
11/VII.	„ 63;	„ 2.830.000;	— ;	— .	
12/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 2.6 %.	
13/VII.	„ 69;	„ 2.840.000;	— ;	„ 4 %.	
14/VII.	— ;	— ;	„ 3100;	„ 3.6 %.	
15/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 4.5 %.	
16/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 4.4 %.	
17/VII.	„ 68;	„ 3.030.000;	— ;	„ 1.9 %.	
28/VII.	„ 71;	„ 3.700.000;	— ;	— .	

Vanaf 31/VIII tot 29/IX werd door patiënte, gedurende 2 dagen in de 14 dagen, 4 maal daags een lepel ventraemon genomen; na 29/IX werd haar 2 maal per week 5 cm³. leverextract (pernaemon) intramusculair toegediend.

15/VIII.	Hg. 70;	Er. 3.350.000;	urobiline +.
15/IX.	„ 74;	„ 3.370.000;	„ +.
29/IX.	„ 74;	„ 3.820.000;	Le. 4000.
12/X.	„ 74;	„ 3.450.000;	„ 3400.
23/X.	„ 74;	„ 3.590.000.	
24/XI.	„ 72;	„ 3.780.000;	K.I. 1.2.
8/XII.	„ 90;	„ 4.400.000.	

Geruimen tijd was de urobiline-reactie in de urine sterk positief (+++); geleidelijk daalde de hoeveelheid urobiline tot urobiline +. Geheel negatief is de reactie niet geworden.

Het bilirubine-gehalte in het bloed bedroeg 3/VII: indirecte reactie van Hijmans v. d. Bergh: 1.2 E.

Het verloop van den algemeenen toestand was als volgt: Eenige dagen na opname in de ziekeninrichting maakte patiënte een acuut haemolytisch stadium van anaemia perniciosa door; er waren toen in het bloedbeeld megaloblasten aan te toonen. Na leverextract-toediening daalde de temperatuur, die tijdens dit stadium verhoogd was, snel, en herstelde patiënte.

Den 29/IX 31 klaagde patiënte voor het eerst over paraesthesieën en over moeilijk loopen. De reflexen waren echter ongestoord. Er was ook geen ataxie. Na intramusculaire leverextract-injecties verdwenen de paraesthesieën en de stijfheid in de beenen spoedig.

XX. Man, 71 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Sinds eenige maanden had patiënt klachten over moeheid, kortademigheid en gezwollen voeten na loopen. Er waren geen andere anaemische klachten, ook geen tongpijnen. De eetlust was zeer slecht; hij had nooit diarrhoe gehad. De urine zou sinds $\pm 1\frac{1}{2}$ jaar donker zijn.

Voor 2 jaar had patiënt ook reeds klachten over moeheid, kortademigheid en dikke voeten gehad. Op leverdieet was hij toen na 3 maanden genezen. Patiënt heeft daarna 2 jaar lever gebruikt, de laatste weken heeft hij dit echter niet meer genomen.

Status praesens. Patiënt is een krachtig gebouwd man in matigen algemeenen voedingstoestand, met het voorkomen van iemand van ± 60 jaar. Psyche: mat.

Huid: subicterisch.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 88, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 120, minimaal 65.

Conjunctivae bulbi: icterisch.

Tong: vochtig, niet glad.

Longen: geen afwijking.

Hart: puntstoot in de 5e intercostaalruimte in de medioclaviculair lijn. Geen duidelijke vergrooting naar rechts. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever noch milt vergroot.

Reflexen: normaal. Sensibiliteit ongestoord.

Urine: urobiline +++.

11/VI 1931. Hg. 30; Er. 1.490.000; Le. 2800; K.I. 1.26; Ret. 0.35 %.

Anisocytose, poikilocytose en megalocyten. De gemiddelde grootte der erythrocyten, gemeten volgens de methode Pijper, grooter dan normaal.

Myeloc. 3 %; Sg.k. 56 %; Ly. 40 %; Gr.m. 1 %.

De segmentkernige leucocyten vertoonen hypersegmentatie.

Het bilirubinegehalte in het bloed bepaald met de methode Hijmans v. d. Bergh: directe reactie: negatief; indirecte reactie: 3.9 E.

Bij gefractioneerd maagonderzoek werd geen vrij zoutzuur gevonden. De hoogste totaal-aciditeit bedroeg 11. Geen pepsine.

Den 16en Juni werd 10 cm³, extract van 50 g. lever intraveneus toe-

gediend. Na 1½ uur volgde een koude rilling met temperatuurverhooging.

Den 17en Juni werd op dezelfde wijze het extract van 100 g. lever (20 cm³.) toegediend. Wederom volgde een koude rilling. Daarna werd tot den 8en Juli geen leverextract verstrekt. Op dien datum werd weer extract van 100 g. lever intraveneus toegediend. Er volgde nu geen koude rilling.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

16/VI.									intrav. leverextr.
17/VI.									intrav. leverextr.
18/VI.	Hg. 20;	--	;	—	;	—	;		
19/VI.	—	;		—	;	Le. 4100;	Ret. 4.2	%.	
20/VI.	„ 27;			—	;	„ 4700;	„ 23.3	%.	
21/VI.	„ 29;	Er. 1.470.000;		„ 4700;		„ 31.3	%.		
22/VI.	„ 33;	„ 1.490.000;		„ 2700;		„ 37.8	%.		
23/VI.	„ 35;	„ 1.700.000;		„ 2700;		„ 23.3	%.		
24/VI.	„ 38;	„ 1.990.000;		„ 3800;		„ 16	%.		
25/VI.	„ 43;	„ 2.100.000;		„ 4900;		„ 12	%.		
26/VI.	„ 43;	„ 2.250.000;		„ 4200;		„ 7.9	%.		
27/VI.	„ 46;	„ 2.270.000;		„ 4800;		„ 6.4	%.		
29/VI.	„ 47;	„ 2.220.000;		„ 4300;		„ 2	%.		
1/VII.	„ 47;	„ 2.150.000;		„ 5300;	Urine: urobiline: zwak	+			
3/VII.	„ 52;	„ 2.250.000;		„ 3500;	Ret. 0.71%				
5/VII.	„ 52;	„ 2.750.000;		—	;	Urine: urob. zeer zwak	+		
7/VII.	„ 51;	„ 2.710.000;		—	;	—			
8/VII.									intrav. leverextr.
9/VII.	„ 50;	„ 2.630.000;		„ 3200;	Ret. 0.3	%.			
11/VII.	„ 55;	„ 2.520.000;		„ 3200;	„ 0.15%;	Urine: urob.—.			
13/VII.	„ 58;	„ 2.880.000;		„ 3000;	„ 1.4	%.			
15/VII.	„ 60;	—	;	—	;	Urine: urobiline —.			
17/VII.	„ 62;	„ 3.290.000;		—	;	—			
20/VII.	„ 65;	„ 3.690.000;		—	;	—			
29/VII.	„ 64;	„ 3.500.500;		—	;	—			
6/VIII.	„ 67;	„ 3.830.000;		—	;	—			
12/VIII.	„ 68;	„ 3.750.000;		„ 4650;		—			
12/IX.	„ 79;	„ 3.870.000;		„ 4600;	Urine: urob. zeer zwak	+			
10/X.	„ 75;	„ 4.150.000;		„ 4350;	Urine: urob. zeer zwak	+			
18/XII.	„ 81;	„ 4.250.000;		„ 5800;	K.I. 1.2.				

3/VII was de indirecte reactie van H ij m a n s v. d. Bergh 1.2 E.
Het verloop van den algemeenen toestand was als volgt:

19/VI. Patiënt voelde zich iets beter.

20/VI. Patiënt „was veel beter”, eetlust goed.

Parallel met de verbetering in het bloedbeeld, ging de verbetering in den algemeenen toestand,

17/VII en 12/VII werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek verricht. Wederom was er geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

Den 12en Augustus verliet patiënt de inrichting. Na dien tijd gebruikte hij 2 dagen 4 maal daags 1 lepel ventraemon, daarna in 12 dagen geen ventraemon, weer 2 dagen 4 maal daags 1 lepel ventraemon enz.

Den 12en Januari 1932 vertoonden het haemoglobine-gehalte en het aantal erythrocyten voor het eerst een lichte daling. Patiënt voelde zich echter geheel gezond. In de urine was slechts een zeer zwak positieve urobiline-reactie aanwezig. Vanaf dien datum werd dagelijks ventraemon verstrekt.

XXI. Vrouw, 52 jaar. Familie-anamnese: Moeder overleden aan carcinoom van de nier, een broer overleden aan carcinoom van de maag en een broer lijdend aan maagcarcinoom.

Sinds ongeveer een jaar klaagt zij over hoofdpijn, duizeligheid en beklemd gevoel op de borst na inspanning. Zij heeft echter geen tongpijn, geen paraesthesiën en geen diarrhoe gehad. De eetlust is zeer slecht. Als meisje zou ze jaren lang staalpillen gebruikt hebben.

Status praesens. Een eenigszins magere asthenische vrouw.

Huid: iets geelbleek.

Licht praetibiaal oedeem.

Pols: frequentie 80, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 125, minimaal 70.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: niet atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: naar links vergroot tot 1 cm. buiten de medioclaviculair lijn, geen vergroting naar rechts. Systolisch geruisch over alle ostia. Tonen luid.

Abdomen: geen afwijking. Lever: 3 vingers onder den ribbenboog palpabel, pijnlijk bij druk. Milt: even palpabel.

Reflexen: Zeer levendig. Geen pathologische reflexen. Sensibiliteit ongestoord.

Urine: urobiline ++.

23/VI 31. Hg. 28; Er. 1.030.000; Ly. 5100; K.I. 1.7; Thromboc. 131.000; Ret. 3.9 %.

Sterke anisocytose en poikilocytose; enkele normoblasten en megaloblasten, megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i p p e r is groter dan normaal.

Eos. 1 %; Bas. $\frac{1}{2}$ %; Myeloc. 2 %; St.k. 5 %; Sg.k. $58\frac{1}{2}$ %; Ly. 29 %; Gr.m. 4 %.

Bilirubine-gehalte van het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief; indirecte reactie: 1.8 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, M ü l l e r, K a h n: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Na proefontbijt volgens Ewald en Boas: geen vrij zoutzuur, geen pepsine, totaal-aciditeit 8.

Telecardiogram: aan het hart geen afwijking.

Oogonderzoek: beiderzijds chorioretinitis, kleine capillaire bloedingen naast de pupil (rechts).

Den 25en en 26en Juni werd extract van 50 resp. 100 g. lever intraveneus toegediend. Op deze beide injecties volgde geen koude rilling.

Den 16en Juli werd nogmaals het extract van 100 g. lever intraveneus toegediend. Wederom trad geen koude rilling op.

Van 26/IX 31 tot 1/II 32 werd 2 maal per week een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon gegeven.

Verloop van het bloedbeeld:

24/VI.	— ;	— ;	Le. 4000;	Ret. 4.4 %.	
25/VI.					intrav.leverextr.
26/VI.	Hg. 30;	Er. 1.170.000;	„ 3800;	„ 6.2 %;	„ „
27/VI.	— ;	— ;	„ 2900;	„ 7.6 %.	
28/VI.	„ 34;	„ 1.340.000;	„ 3900;	„ 17.9 %.	
29/VI.	— ;	— ;	„ 4700;	„ 25.6 %.	
30/VI.	„ 37;	„ 1.650.000;	„ 4100;	„ 21 %.	
1/VII.	— ;	— ;	„ 3000;	„ 18 %.	
2/VII.	„ 39;	„ 1.800.000;	„ 2700;	— .	
3/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 11.5 %.	
5/VII.	„ 51;	„ 1.850.000;	„ 3800;	„ 4.8 %.	
6/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 3.4 %.	
11/VII.	„ 52;	„ 2.200.000;	„ 4900;	„ 0.67%.	
15/VII.	„ 55;	„ 2.180.000;	— ;	„ 0.88%.	
16/VII.					intrav.leverextr.
18/VII.	„ 54;	„ 2.330.000;	„ 2650;	— .	
21/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 2.8 %.	
22/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 0.3 %.	
10/VII.	„ 54;	„ 3.270.000;	— ;	— .	
10/IX.	„ 72;	„ 3.300.000;	„ 4000;	— .	
5/X.	„ 64;	„ 3.080.000;	„ 3600;	„ 0.45%;	vanaf 26/IX 2 maal p. week intra- musc. leverextr.
10/XI.	„ 58;	„ 2.690.000;	„ 4300;	— .	
9/XII.	„ 69;	„ 3.750.000;	— ;	— .	
8/I 32.	„ 60;	„ 3.440.000;	„ 6300;	— .	
22/I.	„ 64;	„ 3.290.000;	„ 5100;	K.I. 1.17.	

Spoedig na de leverextract-injecties verminderde het urobiline-gehalte in de urine. Reeds den 3/VII was geen urobiline meer in de urine aan te toonen. Ook nadien werd geen urobiline meer in de urine gevonden.

De indirecte reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h bedroeg den 6/VII 0.7 E. Gepaard aan de verbetering van het bloedbeeld, ging een vermindering van de klachten.

XXII. M a n, 55 jaar. Familie-anamnese leverde geen bijzonderheden op.

Sinds $\pm$ 5 maanden heeft hij last van moeheid, duizeligheid, beklemd gevoel op de borst na inspanning, pijn in de tong en slechte eetlust. Sinds $1\frac{1}{2}$ maand zouden paraesthesieën in armen en beenen bestaan. Hij had nooit diarrhoe gehad.

Status praesens. Algemeene voedingstoestand: matig.

Psyche: iets apathisch.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 120, regulair, aquaal.

Bloeddruk: maximaal 120, minimaal 75.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever: even palpabel, rand zacht. Milt: niet palpabel.

Reflexen: kniepees en achillespeesreflex niet op te wekken. Geen pathologische reflexen. Tricepsreflex normaal.

Sensibiliteit: ongestoord. Geen duidelijke ataxie, wel astereognosis.

Urine: urobiline ++; sediment: geen afwijking.

29/VI 31. Hg. 45; Er. 1.440.000; Le. 2400; K.I. 1.95; Thromboc. 78.000; Ret. 1.56 %.

Sterke anisocytose en poikilocytose, enkele normoblasten en megaloblasten, megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i j p e r, groter dan normaal.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; Bas. 1 %; Myeloc. $\frac{1}{2}$ %; Metamyeloc. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 2 %; Sg.k. 49 %; Ly. 45 %; Gr.m. $1\frac{1}{2}$ %.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief; indirecte reactie: 1.5 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, M ü l l e r, K a h n: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine. Hoogste totaal-aciditeit 13.

Den 2en Juli werd 10 cm³. leverextract (50 g. lever) intraveneus toegediend. Er volgde geen koude rilling en geen temperatuursverhoging.

3/VII kreeg patiënt een intraveneuse injectie met 20 cm³. leverextract. Wederom volgde geen enkele algemeene reactie.

11/VII werd een intraveneuse injectie van 20 cm³. leverextract gegeven. Er volgde geen koude rilling.

Vanaf 14/VIII werd 2 maal per week een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon gegeven. Geen enkele algemeene reactie werd na intramusculaire toediening waargenomen. De injectieplaats was slechts weinig drukgevoelig.

Verloop van het bloedbeeld:

1/VII.	Hg. 45; Er. 1.300.000; Le. 2900; Ret. 1.6 %	
2/VII.		intrav.leverextr.
3/VII.	„ 44; „ 1.350.000; „ 2700; „ 1.15%; „ „	
5/VII.	„ 46; „ 1.550.000; „ 4100; „ 5.6 %.	
6/VII.	— ; — ; „ 3150; „ 13.5 %.	
7/VII.	„ 47; „ 1.630.000; „ 3000; „ 21.2 %; urobiline	zwak +.
8/VII.	— ; — ; „ 3300; „ 14.5 %; urobiline —.	
9/VII.	„ 59; „ 2.260.000; „ 5700; „ 13 %.	
11/VII.	„ 62; „ 2.220.000; „ 5600; „ 7.8 %; intrav.	leverextr.
13/VII.	„ 63; „ 2.260.000; — ; „ 4.4 %.	
15/VII.	„ 70; „ 2.620.000; — ; — .	
17/VII.	„ 76; „ 3.010.000; — ; — .	
20/VII.	„ 69; „ 3.330.000; — ; — .	
24/VII.	„ 71; „ 3.000.000; — ; — .	
29/VII.	„ 76; „ 3.365.000; — ; — .	
6/VIII.	„ 79; „ 4.240.000; — ; vanaf 14/VIII 2 maal per week intramuse. leverextr.	
25/IX.	„ 86; „ 5.160.000; K.I. 1.	

Verloop van den algemeenen toestand:

5/VII. Patiënt heeft vermeerderde eetlust, de apathie is minder.

7/VII. De eetlust is uitstekend, hij is opgewekt, de moeheid verdwijnt.

11/VII. Het zware gevoel en de paraesthesiën zijn uit de beenen verdwenen. De paraesthesiën in de handen zijn nog aanwezig.

6/VIII. De paraesthesiën in de handen zijn nog niet verminderd.

21/VIII. Rechter kniepeesreflex is niet op te wekken.

23/XI. De reflexen in de onderste extremiteiten zijn normaal aanwezig. In de handen zijn nog paraesthesiën en astereognosis aanwezig.

18/XII. De paraesthesiën in de handen worden minder.

Nog moet vermeld worden, dat hij sedert het begin van de behandeling geen last meer gehad heeft van tongpijnen.

17/VIII 31. werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek verricht, wederom was geen vrij zoutzuur, geen pepsine aanwezig. De totaalaciditeit = 8.

XXIII. Vrouw, 34 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Voor 7 jaar, tijdens de eerste graviditeit, ging zij zich zwak voelen, werd vlug vermoeid, kreeg hartkloppingen bij inspanning en last van een vuurroode en pijnlijke tong. Deze zwangerschap eindigde in een abortus (5½ maand), daarna heeft ze nog een abortus en een vroeggeboorte (6½ en 8½ maand) doorgemaakt. Gedurende 7 jaren heeft ze bovengenoemde klachten gehouden.

De laatste jaren werd de tong zeer pijnlijk. De eetlust werd slecht door de tongpijnen. Ze had wel eens diarrhoe. Als meisje was ze anaemisch en werd daarvoor met arsenicum-injecties behandeld.

Status praesens. Patiënte is een nerveuze, tener gebouwde vrouw in matigen voedingstoestand.

Huid: vitiligo.

Oedemen: geen.

Pols: frequentie 104, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 120, minimaal 75.

Conjunctivae: bleek; conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: rood, iets atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever: $\pm$ 3 vingers onder den ribbenboog palpabel, vast. Milt: eenige vingers vergroot palpabel.

Reflexen: normaal aanwezig. Geen pathologische reflexen. Sensibiliteit ongestoord.

Urine: urobiline ++.

13/VII. Hg. 40; Er. 1.880.000; Le. 4600; K.I. 1.37; Ret. 0.82 %.

Anisocytose en poikilocytose, enkele megaloblasten, megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i j p e r groter dan normaal.

Eos. 1½ %; Myeloc. 1 %; Metamyeloc. 1 %; St.k. 1 %; Sg.k. 59 %; Ly. 35 %; Gr.m. 1½ %.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief. Indirecte reactie: 1.8 E.

Reactie van W a s s e r m a n n, M ü l l e r, K a h n: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

Telecardiogram: hart niet vergroot.

Oogonderzoek: myopie, geen afwijking in fundo.

Den 16en Juli werd extract van 50 g., den 17en Juli extract van 100 g. lever intramusculair toegediend. Dit extract werd onverdund in de musculus glutaeus ingespoten. Er volgde geen koude rilling noch temperatuursverhoging. De injecties waren zoo goed als niet pijnlijk.

Vanaf 1 Augustus tot 2 October werd 6 maal daags 1 lepel ventraemon verstrekt, daarna tot 20 October 3 maal daags 1 lepel ventraemon. Vanaf 20 October gebruikte patiënte 2 dagen in de week 4 maal 1 lepel ventraemon, de andere dagen alleen pepsine-zoutzuur.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

16/VII 31.					intrav. leverextr.
17/VII.					intrav. leverextr.
18/VII 31.	Hg. 41;	Er. 1.880.000;	Le. 5200;	Ret. 0.8 %.	
20/VII.	— ;	— ;	„ 5200;	„ 4.8 %.	
21/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 18.5 %.	
22/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 16.3 %.	
23/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 14.5 %.	
24/VII.	— ;	— ;	— ;	„ 6.7 %.	
28/VII.	„ 53;	„ 2.840.000;	— ;	urobiline: zwak +.	
10/VIII.	„ 57;	„ 3.300.000;	— ;	vanaf 1/VIII	ventraemon.
8/IX.	„ 62;	„ 4.290.000;	„ 5400;	—	
8/X.	„ 66;	„ 4.440.000;	— ;	K.I. 0.96.	
16/XI.	„ 64;	„ 4.450.000;	— ;	urobiline: —.	
15/XII.	„ 70;	„ 4.980.000;	„ 8300;	—	
5/I 32.	„ 62;	„ 4.320.000;	„ 7100;	—	
19/I.	„ 65;	„ 4.270.000;	— ;	—	

Het urobiline-gehalte in de urine verminderde geleidelijk; dit was op 28/VII nog slechts zeer weinig en geheel afwezig op 16/XI.

Reeds 5 dagen na de eerste injectie was de eetlust veel beter en verminderde de tongpijn. Deze pijn was 2 weken na den aanvang van de behandeling geheel verdwenen. Sedert dien had patiënte geen enkele maal meer klachten over tongpijn. Met de vermindering der pijnen verdween ook de roodheid der tong.

De moeheid verdween geleidelijk, last van hartkloppingen hield ze echter. Ze had deze vooral als ze rustig in bed lag. Patiënte was zeer nerveus.

Ook gedurende de behandeling werden geen symptomen van een streng-aandoening waargenomen. Patiënte voelt zich nu krachtig en gezond.

XXIV. Vrouw, 67 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Voor 7 weken kreeg patiënte een lam gevoel in armen en beenen. Dit gevoel verergerde, zoodat ze tenslotte zeer moeilijk kon loopen. Daarbij kwamen klachten over paraesthesieën in de handen, bonzen in het hoofd en oorsuizen.

Ze heeft nooit blaartjes aan de tong gehad, wel had ze de laatste weken pijn aan de tong bij het gebruiken van zure spijzen. De eetlust was zeer slecht. Ze is 20 pond afgevallen. Nycturie, geen diarrhoe.

Vroeger heeft ze geen ernstige ziekten doorgemaakt. De laatste weken is het fijnere gevoel in de handen verminderd; ze kon o.a. niet voelen welk geldstuk ze in de hand had. De menopauze is op haar 55ste jaar begonnen. Sinds haar 57ste jaar heeft ze reumatische pijnen in gewrichten en in armen en beenen.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw in matigen algemeenen voedingstoestand.

Psyche: eenigszins verward, licht somnolent.

Huid: licht icterische kleur, geen bloedingen.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 96, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 50.

Conjunctivae bulbi: licht icterisch.

Tong: randen atrophisch.

Longen: beiderzijds achter onder vochtige rhonchi. Over beide longen ruw inspirium.

Hart: puntstoot in de medioclaviculairlijn. Geen vergrooting naar rechts. Systolisch geruisch over alle ostia. Tweede aortatoon luider dan 2e pulmonaalttoon.

Abdomen: geen afwijking. Lever: percutorisch iets vergroot, niet palpabel. Milt: niet palpabel.

Reflexen: normaal aanwezig. Ataxie: niet duidelijk. Sensibiliteit: niet duidelijk gestoord. Duidelijke astereognosis.

Urine: urobiline ++; nucleoaalbumine zwak +. Sediment: enkele leucocyten.

16/X 31. Hg. 27; Er. 1.180.000; Le. 3900; K.I. 1.47; Thromboc. 138.000; Ret. 1 %.

Anisocytose, poikilocytose, enkele normoblasten en megaloblasten, vele megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten, gemeten volgens de methode Pijper, grooter dan normaal.

Eos. $1\frac{1}{2}$ %; Myeloe. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $2\frac{1}{2}$ %; Sg.k. $66\frac{1}{2}$ %; Ly. 27 %; Gr.m. 2 %.

Bilirubine-gehalte in het bloed, bepaald met de methode Hijmans v. d. Bergh bedroeg: directe reactie: negatief; indirecte reactie: 6 E. Reactie van Wassermann, Müller, Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de ontlasting: negatief. Wormeieren: negatief.

Na proefontbijt volgens Ewald en Boas was noch vrij zoutzuur, noch pepsine in den maaginhoud aan te toonen.

Telecardiogram: geen vergrooting van het hart. De aorta wat meer gebogen dan normaal.

Oogonderzoek: rechteroog voor cataract geopereerd; linkeroog: iridectomie, cataract, glaucomateuze excavatie. Verder geen bijzonderheden.

Den 16en October werd 10 cm³. lever-extract intramusculair toegediend. Dit leverpraeparaat was niet het tot nog toe gebruikte leverextract, doch een nieuw fabrikaat, dat ter beproeving was gezonden.

19/X. Ret. 3.3 %.

20/X. Hg. 33; Er. 950.000; Le. 3350; Ret. 2 %.

Daar na de injectie van het nieuwe leverextract geen voldoende reticulo-

cytenvermeerdering volgde, werd 21/X 10 cm³. van het oude extract intramusculair toegediend. Daarna werd om den anderen dag een intramusculaire injectie van 5 cm³. gegeven tot 6/XI en vanaf dezen datum tot 18/XII 2 maal per week 5 cm³. pernaemon. Geen enkele maal werd deze injectie gevolgd door een temperatuursverhooging.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

22/X.	Hg. 34;	Er. 1.100.000;	Le. 3050;	Ret. 1.2 %;	Urine: urob.
					++.
23/X.	„ 36;	„ 1.000.000;	„ 2800;	„ 3 %.	
24/X.	„ 38;	„ 1.400.000;	„ 6900;	„ 14 %.	
25/X.	— ;	— ;	— ;	„ 36 %.	
26/X.	„ 40;	„ 1.400.000;	„ 4100;	„ 39.2 %.	
27/X.	— ;	— ;	— ;	„ 29.7 %.	
28/X.	„ 49;	„ 1.620.000;	„ 3000;	Urine: urobiline +.	
29/X.	— ;	— ;	— ;	Ret. 10.2 %.	
30/X.	„ 50;	„ 2.170.000;	„ 4100;	„ 9.55%;	Urine: urob. +.
31/X.	— ;	— ;	— ;	Ret. 5.15%.	
2/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 3.3 %;	Urine: urob.
					zwak +.
4/XI.	„ 50;	„ 2.360.000;	„ 3700;	„ 4 %.	
6/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 4 %.	
9/XI.	„ 54;	„ 2.610.000;	„ 3200;	„ 1.6 %;	Urine: urob.
					spoortje.
12/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 0.87%.	
14/XI.	„ 56;	„ 3.180.000;	„ 4900;	„ 0.49%.	
25/XI.	„ 64;	„ 3.310.000;	„ 5300;	— .	
17/XII.	„ 66;	„ 3.890.000;	— ;	— .	
21/XII.	„ 68;	„ 3.830.000;	„ 6100;	K.L. 1.14.	

Vanaf den aanvang der behandeling tot den 9en November nam het urobiline-gehalte in de urine geleidelijk af van sterk positief tot zeer zwak positief. Vanaf den 19en November was de urobiline-reactie geheel negatief.

Het bilirubine-gehalte in het bloed daalde dienovereenkomstig. Zoals hooger reeds is vermeld, bedroeg het bilirubine-gehalte van het bloed op den 16en October: indirecte reactie 6 E.

Daarna waren de gehalten als volgt:

26/X	indirecte reactie	2.6 E.
29/X	„	2 E.
3/XI	„	1 E.
14/XI	„	0.8 E.

Verbetering van den algemeenen toestand ging met de verbetering in het bloed samen.

Reeds eenige dagen na de eerste intramusculaire injectie werd de ver-

wardheid minder en verbeterde de eetlust iets. Doch eerst na de tweede injectie van 10 cm³. „oud'' extract werd patiënte geheel helder van geest en werd de eetlust uitstekend.

Den 30en October waren de paraesthesieën veel verminderd, doch ook de reumatische pijnen waren minder hevig. De toppen der vingers waren nog wat gevoelloos.

9/XI. De reumatische pijnen, waaraan ze reeds $\pm$ 8 jaren leed, waren zoo goed als verdwenen, de paraesthesieën geheel opgehouden.

16/XI. Patiënte vertoonde nog slechts lichte astereognosis.

XXV. Man, 61 jaar. De familie-anamnese levert geen bijzonderheden op.

Sinds 4 maanden had patiënt klachten over moeheid, gebrek aan eetlust, hoofdpijnen, vermagering, zonder andere anaemische klachten. Sinds $\pm$ 4 maanden had hij erge tongpijn en blaartjes op de tong, die hem bij het eten hinderden.

Hij had dikwijls perioden van diarrhoe, afgewisseld met tijden van obstipatie.

De handen waren de laatste 4 maanden voortdurend koud; ook had hij in dien tijd last van paraesthesieën en een doofgevoel daarin. Voorheen was hij altijd gezond geweest.

Status praesens. Algemeene voedingstoestand goed.

Huid: subicterisch.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 92, regulair, aequaal. Vat verhard.

Bloeddruk: 160 maximaal, 75 minimaal.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: glad, atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: de linkergrens reikt tot de medioclaviculairlijn. Geen vergrooting naar rechts. Systolisch geruisch over alle ostia, 2e aortatoon luid.

Lever noch milt palpabel.

Reflexen: rechts geen patellair reflex op te wekken. Links deze reflex duidelijk aanwezig. Geen pathologische reflexen. Tast en pijnzin ongestoord. Geen astereognosis. Vinger-neusproef licht gestoord.

Urine: urobiline $++$.

22/X 31. Hg. 27; Er. 1.000.000; Le. 3600; K.I. 1.7; Thromboc. 240.000; Ret. 0.61 %.

Anisocytose en poikilocytose, enkele normoblasten, geen megaloblasten, wel megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten, gemeten met het toestel van Pijper, is grooter dan normaal.

De Price-Jones curve is typisch voor een curve bij anaemia perniciosa.

Eos. 2 %; St.k. 1 %; Sg.k. 63 %; Ly. 33 %; Gr.m. 1 %.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H ij m a n s v. d.

Bergh: negatief; indirecte reactie: 2 E.

De reactie van Wassermann, Kahn en Müller: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bij gefractioneerd maagonderzoek werd geen vrij zoutzuur, noch pepsine aangetroffen. Hoogste totaal-aciditeit: 8.

Telecardiogram: het hart vertoont een vergrooting van de linker ventrikel. De aorta is nogal sterk gebogen.

Den 23en October werd patiënt 10 cm³. pernaemon intramusculair toegediend; een temperatuurstijging tot 40° volgde. Den volgenden dag was de temperatuur als voor de injectie, n.l. subfebril.

Tot 6 November werd om den anderen dag 5 cm³. pernaemon intramusculair gegeven, daarna tot 2 December 2 maal per week een intramusculaire injectie van 5 cm³.

Bij de volgende injecties werd geen enkele maal meer een temperatuurstijging waargenomen.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

23/X.	Hg. 33;	Er. 1.270.000;	— ;	— .
24/X.	„ 33;	„ 1.410.000;	Le. 6900;	— .
25/X.	„ 30;	— ;	— ;	Ret. 1.23%; Urine: urob. +.
27/X.	„ 31;	„ 1.380.000;	„ 6500;	„ 2 %.
28/X.	— ;	— ;	— ;	„ 7.8 %; Urine: urob. zwak +.
29/X.	„ 33;	„ 1.410.000;	„ 6200;	„ 11 %.
30/X.	„ 34;	„ 1.250.000;	„ 4600;	„ 13.1 %.
31/X.	— ;	— ;	— ;	„ 11.8 %; Urine: urob. zwak +.
2/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 8 %; Urine: urob. zwak +.
4/XI.	„ 44;	„ 1.700.000;	„ 8100;	„ 7.4 %; Urine: urob. zeer zwak +.
6/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 4.9 %.
9/XI.	„ 53;	„ 2.190.000;	„ 8200;	„ 3.5 %.
11/XI.	— ;	— ;	— ;	„ 4.9 %.
16/XI.	„ 54;	„ 3.280.000;	„ 7800;	— .
28/XI.	„ 64;	„ 3.590.000;	„ 6600;	— .
1/XII.	„ 64;	„ 3.300.000;	„ 4400;	— .
18/XII.	„ 70;	„ 3.770.000;	„ 5600;	— .
19/I 32.	„ 77;	„ 4.220.000;	„ 4200;	K.I. 1.14.

Eos. 1½ %; St.k. 3½ %; Sg.k. 62½ %; Ly. 24½ %; Gr.m. 9 %.

Na den 4en November was de urobiline-reactie in de urine steeds zeer zwak positief.

Reeds den 29en October was het bilirubine-gehalte in het bloed, met de methode H ij m a n s v. d. B e r g h bepaald, niet meer verhoogd. Den 4en November bedroeg het bilirubine-gehalte in het bloed: indirecte reactie: 0.5 E.

Het verloop van den algemeenen toestand was als volgt:

27/X. Patiënt voelde zich veel beter, de tong deed geen pijn meer, de eetlust was zeer goed. Hij zag er veel beter uit.

4/XI. Algemeene toestand voortreffelijk. Eetlust uitstekend. Nog paraesthesieën in de handen. Het fijnere gevoel was nog niet in de handen teruggekeerd.

16/XI. Reflexen beiderzijds normaal aanwezig.

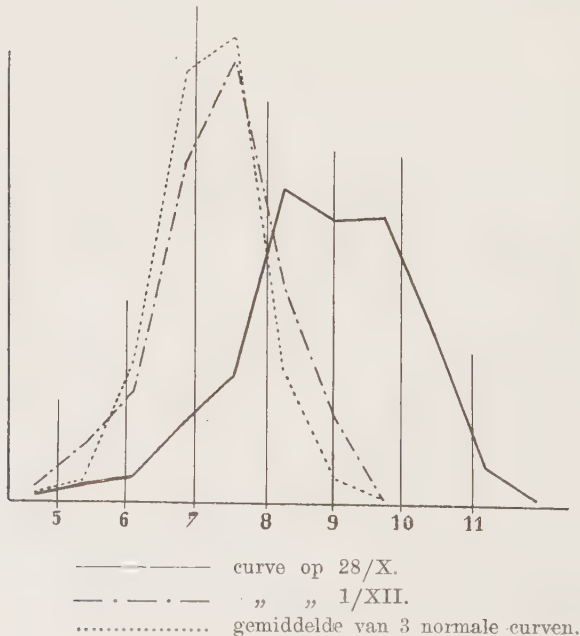
18/XI. Geen paraesthesieën meer, doch nog wel een doof gevoel.

Op 2 October verliet hij de ziekeninrichting. Zijn verdere behandeling thuis bestond uit het gebruik van zoutzuurpepsine en ventraemon.

18/XII. Patiënt voelde zich uitstekend; de afwijkingen in de handen bleven.

19/I 32. Patiënt had weer last van paraesthesieën in de handen. Advies: pernaemon-injecties.

Op 1/XII 31 werd nogmaals een Price-Jones curve gemaakt. Uit de vergelijkingen der curven van 28/X en 1/XII blijkt duidelijk de vooruitgang in het bloedbeeld.



XXVI. Vrouw, 59 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Sinds een jaar had patiënte klachten over moeheid en hoofdpijnen; sedert een half jaar over oorsuizingen, hartkloppingen, neuralgische pijnen en paraesthesiën in armen en beenen. 's Avonds had ze ook meerdere malen dikke voeten. Daarbij was ze vermagerd. Deze klachten vermeerderden geleidelijk, zoodat zij de laatste 3 weken het bed moest houden.

Sinds een jaar had ze tongpijnen; de tong was rood en vertoonde enkele blaasjes. De eetlust was slecht. Meerdere malen had ze diarrhoe. De menopause is op het 44e jaar begonnen.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw in minder goeden voedingstoestand.

Psyche: verward, manisch.

Huid: subicterisch, atrophisch.

Oedemen: niet aanwezig.

Pols: frequentie 100, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 130, minimaal 70.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: rood en atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: puntstoot in de 5e intercostaalruimte even buiten de medio-claviculairlijn. Het hart is niet maar rechts vergroot. Over alle ostia een systolisch geruis hoorbaar.

Abdomen: geen afwijking. Lever: niet palpabel. Milt: 1 vinger onder den ribbenboog palpabel.

Reflexen: laag aanwezig, geen pathologische reflexen. Sensibiliteit ongestoord. Geen duidelijke ataxie. Geen astereognosis.

Urine: urobiline +++.

31/X 31. Hg. 31; Er. 1.100.000; Le. 4600; K.I. 1.7; Thromboc. 142.000; Ret. 1.94 %.

Sterke anisocytose en poikilocytose; normoblasten, megaloblasten, macroblasten, megalocyten, enkele basophyl gekorrelde erythrocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i j p e r, grooter dan normaal.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; Myeloc. $3\frac{1}{2}$ %; St.k. 3 %; Sg.k. $44\frac{1}{2}$ %; Ly. 45 %; Gr.m. $3\frac{1}{2}$ %.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief; indirecte reactie: 2.6 E.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de ontlasting: negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

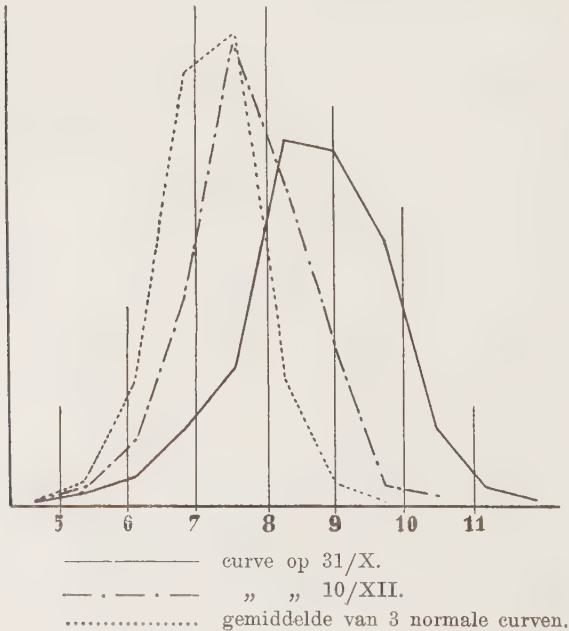
Telecardiogram: het hart niet noemenswaardig vergroot. In beide longen goedaardige chronische tuberculeuse afwijkingen met vele verkalkingen.

Den 31en October werd 10 cm³. pernaemon intramusculair geïnjecteerd. Er volgde geen koude rilling, noch temperatuursverhooging.

Nadien werd tot 11 Januari '32 eens in de twee dagen 5 cm³. pernaemon intramusculair toegediend; vanaf dien datum tot heden (14/II) dagelijks 5 cm³.

Verloop van het bloedbeeld:

2/XI.	— ;	— ;	Le. 6100; Ret. 3.5 %.
3/XI.	Hg. 27; Er. 1.100.000;	„ 8800; „ 4.8 %.	
4/XI.	„ 24; „ 800.000;	„ 8800; „ 11.8 %.	
5/XI.	„ 25; „ 800.000;	— ; „ 22.8 %.	
6/XI.	„ 30; „ 1.000.000;	„ 10.400; „ 23.3 %.	
9/XI.	„ 28; „ 1.100.000;	„ 5100; „ 22.8 %.	
11/XI.	„ 37; „ 1.100.000;	„ 3600; „ 34.9 %.	
12/XI.	— ;	— ; „ 32.8 %.	
13/XI.	„ 35; „ 1.480.000;	„ 2300; „ 26.8 %.	
14/XI.	— ;	— ; „ 3800; „ 19.4 %.	
16/XI.	— ;	— ; „ 3000; „ 7.8 %.	
18/XI.	— ;	— ; „ 3.5 %.	
20/XI.	— ;	— ; „ 2.2 %.	
25/XI.	„ 62; „ 2.940.000;	„ 3100; — .	
1/XII.	„ 70; „ 2.660.000;	„ 4000; — .	
5/I 32.	„ 65; „ 3.700.000;	„ 3100; K.I. 1.12.	



De urobiline in de urine verminderde snel tot „urobiline +” op 6/XI en „urobiline zwak +” op 10/XI. Den 19en November was de urobiline-reactie in de urine nog slechts zeer zwak positief.

Het bilirubine-gehalte in het bloed daalde snel en was den 9/XI reeds niet meer verhoogd.

Enkele dagen na de eerste injecties verdwenen de tongpijnen reeds, de eetlust werd beter en de psyche helderder. Ook de paraesthesieën en pijnen verminderden belangrijk, doch deze waren op 2/II 32 nog niet geheel verdwenen.

Patiënte had op dien datum nog last van een doof gevoel in handen en voeten, lichte paraesthesieën en geringe rheumatische pijnen.

Op 31/X en 10/XII werden Price-Jones curven vervaardigd. Uit de vergelijking van beide curven blijkt ook hier duidelijk de vooruitgang in het bloedbeeld.

XXVII. Man, 41 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

In Juni 1931 was hij zich moe gaan gevoelen, kreeg daarbij klachten over hartkloppingen, duizeligheid, paraesthesieën in de toppen van de vingers en teenen, en tongpijn. Hij had geen last van diarrhoe. Door zijn huisdokter werd hem het gebruik van lever voorgeschreven. Hij moest 2 ons per dag gebruiken, doch dit gelukte niet altijd.

Aanvankelijk kwam verbetering in patiënt's toestand, doch in December werd hij weer moe, kwamen de hartkloppingen terug en werden paraesthesieën in handen en voeten weer merkbaar. Ook merkte hij weer blaartjes aan de tong en deden deze hem pijn bij het eten.

20 jaar geleden zou hij ook aan bloedarmoede geleden hebben. Door het gebruik van „staal” is hij toen genezen.

Status praesens. Patiënt is een stevig gebouwd man in flinken algemeenen voedingstoestand.

Oedemen: geene.

Aan ringvinger en pink van de rechterhand koilonychie. Aan andere nagels ook trychophytie.

Pols: frequentie 76, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 120, minimaal 70.

Tong: atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over de pulmonalis.

Abdomen: geen afwijking. Lever: even palpabel. Milt: niet palpabel.

Reflexen: normaal aanwezig; geen pathologische reflexen; geen ataxie; geen sensibiliteitsstoornis.

Urine: urobiline ++.

7/I 32. Hg. 38; Er. 2.050.000; Le. 5100; K.I. 1.16; Ret. 0.67 %.

Anisocytose, poikilocytose en megalocyten. Geen kernhoudende roode bloedlichaampjes.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper, grooter dan normaal.

Eos. 2 %; Myeloc. 1 %; St.k. 3 %; Sg.k. 70 %; Ly. 21 %; Gr.m. 3 %.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

Den 8en Januari kreeg hij een intramusculaire injectie van 10 cm³. pernaemon. Daarna 2 maal per week een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

8/I.	Hg. 40;	Er. 1.950.000;	Le. 5900;	—	.
12/I.	„ 44;	„ 1.700.000;	„ 4900;	Ret. 10.65%	
14/I.	— ;	— ;	— ;	„ 13.6 %.	
19/I.	„ 51;	„ 2.390.000;	„ 3700;	„ 6.5 %.	
22/I.	— ;	— ;	— ;	„ 1.46%.	
26/I.	„ 70;	„ 2.530.000;	„ 5500;	„ 1 %.	
29/I.	— ;	— ;	— ;	„ 0.34%.	
2/II.	„ 72;	„ 2.950.000;	— ;	„ 0.37%.	
9/II	„ 75;	„ 3.040.000;	„ 7100;	K.I. 1.5.	

Reeds den 12en Januari werd de eetlust beter, de tong minder pijnlijk en de moeheid minder.

Den 26en Januari zijn de tongklachten en moeheid geheel verdwenen. De paraesthesieën zijn reeds belangrijk verminderd.

Den 9en Februari gevoelt patiënt zich geheel gezond. De paraesthesieën zijn nog slechts zeer weinig aanwezig. Af en toe zijn ze zelfs geheel verdwenen.

XXVIII. Vrouw, 62 jaar oud. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Sinds 3 weken voelt zij zich „slap’’, is ze duizelig, en heeft tongpijn. Den laatsten tijd heeft ze ook klachten over hartkloppingen. Sedert 4 weken heeft ze last van paraesthesieën in handen, voeten en beenen.

De ontlasting is traag, ze heeft nooit diarrhoe gehad. Sedert 4 weken hoest ze en geeft ze op.

Voor 3 jaar zou ze ook een tijd van „slapte’’ gehad hebben.

Status praesens. Patiënte is een asthenisch gebouwde vrouw in matigen algemeenen voedingstoestand, die een zwaar zieken indruk maakt.

Oedemen: aan de beenen.

Geen lymphklierzwellingen.

Pols: frequentie 120, regulair, aequaal, vat niet palpabel.

Bloeddruk: maximaal 130, minimaal 45.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

Tong: rood, iets atrophisch.

Longen: beiderzijds droge en vochtige rhonchi.

Hart: naar links vergroot tot 1 cm. buiten de medioclaviculairlijn. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever: 3 vingers onder den ribbenboog palpabel. Milt: even palpabel.

Reflexen: laag aanwezig, rechter patellairreflex niet op te wekken. Geen pathologische reflexen. Geen duidelijke ataxie, geen sensibiliteitsstoornis.

Urine: urobiline ++. In het sediment: zeer vele leucocyten.

16/IX 31. Hg. 30; Er. 1.000.000; Le. 4100; K.I. 1.9; Thrombocyten 70.000; Ret. 6.5 %. (Patiënte heeft reeds thuis ventracmon gebruikt).

Myeloc. $2\frac{1}{2}$ %; Metamyeloc. $2\frac{1}{2}$ %; St.k. 7 %; Sg.k. 67 %; Ly. 19 %; Gr.m. 2 %.

Sterke anisocytose en poikilocytose, polychromasie, 5 normoblasten op 100 leucocyten en een enkele megaloblast.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper is groter dan normaal.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van Hijnans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: 2.6 E.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur; na de histamine-injectie is er wel pepsine in den maaginhoud aanwezig, doch zeer weinig.

Eenige dagen na de opname in de kliniek nemen de vochtige rhonchi toe, patiënte wordt ondanks intramusculaire pernaemon-injecties en cardiotonica meer oedemateus. 21/IX overlijdt ze. Bij de sectie wordt in de rechteronderkwab een centrale pneumonie gevonden. De maag vertoonde lichte slijmvlies-atrophie, geen carcinoom. In het sternum actief beenmerg.

XXIX. Man, 40 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Hij voelde zich reeds jarenlang moe. Had daarbij vaak last van hartkloppingen en beklemd gevoel op de borst; meestal kwamen deze laatste klachten wanneer hij rustte. Na inspanning had hij eveneens hartkloppingen. Tevens had hij last van duizeligheid, sinds enkele maanden ook van tongpijnen. De tong was dan vuurrood. Het slikken viel hem moeilijk, hij had er geen pijnen bij, doch het was, of de keel „te droog” was. De eetlust was slecht, sinds $1\frac{1}{2}$ jaar had hij afkeer van vleesch. Meerdere malen had hij aanvallen van diarrhoe. Vroeger is hij niet ernstig ziek geweest. In 1923 is hij echter reeds op de polikliniek geweest voor klachten over benauwdheid, toen had hij ook reeds last van diarrhoe. Het haemoglobine-gehalte was toen 60 S. In 1930 kwam hij wederom voor deze klachten terug. Toen werd achloorhydrie gevonden.

Hij had geen last van paraesthesiën.

Status praesens. Patiënt is een flink gebouwd man in matigen algemeenen voedingstoestand, hij maakt een nerveuzen indruk.

Nagels: niet brokkelig, niet plat.

Oedemen: geene.

Lymphklierstelsel: kleine kliertjes in de oksels; liezen en submaxillair palpabel.

Pols: frequentie 78, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 65.

Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tong: rood, glad, atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot, geen afwijkingen verder.

Abdomen: geen afwijking. Lever: niet palpabel. Milt: even palpabel.

Reflexen: levendig, geen pathologische reflexen.

Urine: urobiline +.

4/I 32. Hg. 64; Er. 3.320.000; Le. 4400; K.I. 1.2; Thrombocyten 253.000; Ret. 0.45 %.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $\frac{1}{2}$ %; Sg.k. 65 %; Ly. $30\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $3\frac{1}{2}$ %.

Geen anisocytose en poikilocytose, geen kernhoudende roode bloedlichaampjes, hypersegmentatie.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i j p e r is groter dan normaal.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur; totaal-aciditeit 7; pepsine zwak aanwezig.

Oogonderzoek: aan het linkeroog nasaal beneden de papil zijn eenige dunne pigmentvlekjes zichtbaar (dit kunnen oude haemorrhagieën zijn). Verder geen afwijking.

Röntgenologisch onderzoek van de maag: geen afwijking; na 5 uur geen rest.

12/I. Hg. 66; Er. 3.220.000; Le. 4600; K.I. 1.28.

Urobiline in de urine: +.

Vanaf 13/I wordt om den anderen dag 5 cm³. pernaemon intramusculair toegediend.

Het verloop van het bloedbeeld is als volgt:

26/I. Hg. 76; Er. 3.700.000; Le. 8300.

8/II. Hg. 82; Er. 4.080.000.

Patiënt voelt zich niet moe meer, heeft geen tongpijnen meer gehad en ook de slikbezwaren zijn verdwenen.

XXX. Man, oud 55 jaar. De familie-anamnese levert geen bijzonderheden op.

Sedert enkele jaren voelt hij zich slap en is vlug vermoeid. Een week geleden is hij daarbij krachteloos in de handen geworden. Tevens kreeg hij last van een „doof gevoel” en paraesthesiën in handen en beenen. Hij ging onzeker lopen en kreeg oorsuizen. Had ook af en toe hartkloppingen. Nooit heeft hij tongpijnen of blaartjes op de tong gehad. De defaecatie was steeds traag. Zijn kleur was iets meer geel geworden. Den laatsten tijd was hij vermagerd.

Status praesens. Patiënt is een licht asthenisch gebouwd man met een schoenmakersborst. De algemeene voedingstoestand is vrij goed.

Geen lymphklierzwellingen.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 96, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 175, minimaal 90.

Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tong: niet atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot, 2e aortatoon iets klinkend.

Abdomen: geen afwijking. Lever: even palpabel. Milt: niet palpabel.

Reflexen: levendig. Geen pathologische reflexen. Tast- en pijnzin normaal. Lichte astereognosis, lichte stoornis in het diepe gevoel en ataxie. Kracht der handen afgenomen.

Urine: urobiline +.

27/XI 31. Hg. 63; Er. 3.000.000; Le. 6300; K.I. 1.31; Thrombocyten 164.000.

Eos. 2 %; St.k. 1 %; Sg.k. 72 %; Ly. 21 %; Gr.m. 4 %.

Lichte anisocytose en poikilocytose, sterke hypersegmentatie.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper, is grooter dan normaal.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief. Geen wormeieren.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van Hijmans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur; pepsine slechts zeer weinig aanwezig.

Oogonderzoek: geen afwijkingen in fundo.

Rectaalonderzoek: geen afwijking.

Bij Röntgenonderzoek van maag, colon en skelet worden geen afwijkingen waargenomen.

Vanaf 27/XI tot 4/XII wordt om den anderen dag 5 cm³. pernaemon intramusculair toegediend.

Het verloop van het aantal reticulocyten was als volgt:

26/XI.	Ret.	0.99 %.
27/XI.	„	1.1 %.
28/XI.	„	1.2 %.
30/XI.	„	2.6 %.
2/XII.	„	2.56 %.
7/XII.	„	1.94 %.
11/XII.	„	0.98 %.

Op 7/XII Hg. 61; Er. 2.910.000; Le. 7200; K.I. 1.29.

Waar levertherapie slechts zeer weinig invloed op het bloedbeeld had, werd ferrum reductum met acid. arsenicosum en extract, strychni gegeven. De paraesthesieën waren echter wel verminderd.

23/XII. Hg. 66; Er. 3.410.000; Le. 5900; K.I. 1.2.

29/XII. De paraesthesieën nemen weder toe.

Vanaf 31/XII wordt wederom om den anderen dag een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon gegeven.

6/I 32. Hg. 68; Er. 3.320.000; Le. 5400; K.I. 1.28. Urobiline in de urine: zwak +.

12/I. De paraesthesieën zijn verdwenen, doch patiënt heeft nog wel een „doof” gevoel. Het oppakken van kleine spijkertjes gaat reeds veel beter.

Hg. 74; urobiline in de urine: spoortje.

2/II. Hg. 71; Er. 3.090.000; Le. 4300.

8/II. Patiënt heeft nog een „doof” gevoel in de handen, astereognosis zwak aanwezig. De kracht der handen is nu weer ongeveer normaal.

XXXI. Man, oud 40 jaar. Een broer zou gedurende $\pm$ 1 jaar krachteloos in de beenen zijn, een zuster reeds eenige jaren stijf in de beenen.

Sedert 7 à 8 maanden heeft hij pijn in de tong. Deze werd rood en bezet met blaasjes en kloofjes.

Verdere klachten waren: hoofdpijnen, duizeligheid, moeheid, stijfheid en gevoelloosheid in beenen en vingers, paraesthesieën in voeten en handen. Het loopen ging echter goed. Koorts had hij niet gehad. Zijn gelaatskleur zou iets geler zijn geworden, de eetlust werd slechter en hij nam af in gewicht. Meerdere malen had hij diarrhoe.

Vroeger heeft hij geen ernstige ziekten doorgemaakt.

Status praesens. Patiënt is een asthenisch gebouwd man in zeer matigen algemeenen voedingstoestand.

Oedemen zijn niet aanwezig.

Meerdere kleine lymphkliertjes palpabel.

Pols: frequentie 81, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 80.

Conjunctivae bulbi: niet subicterisch.

Tong: rood, meerdere blaasjes en kloofjes er op zichtbaar.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot, tonen zuiver.

Abdomen: geen afwijking. Lever en milt: niet palpabel.

Reflexen: kniepees en achillespeesreflexen niet op te wekken. Reflex van Babinsky afwezig. Hypalgesie aan beide armen en beenen. Geen stoornis in de tastzin, lichte astereognosis, geen duidelijke ataxie.

Urine: urobiline ++.

18/I 32. Hg. 63; Er. 2.480.000; Le. 5700; K.I. 1.59; Thrombocyten 116.000; Ret. 0.65 %.

Eos. $1\frac{1}{2}$ %; Bas. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 3 %; Sg.k. $67\frac{1}{2}$ %; Ly. $22\frac{1}{2}$ %; Gr.m. 5 %.

Lichte anisocytose, hypersegmentatie.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper, is iets groter dan normaal.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bilirubine-ghalte in het bloed: directe reactie van Hijmans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: 1.4 E.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, en geen pepsine.

Oogonderzoek: de papillen zijn iets waziger dan normaal. Geen bloedingen.

Van 19/I af wordt patiënt om den anderen dag een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon gegeven.

Het resultaat hiervan op het aantal reticulocyten is gering; den 26/I bedraagt dit 1.15 %.

De zenuwafwijking en de tongpijnen verminderen echter belangrijk. 22/I geeft hij reeds aan, dat de tong belangrijk verbeterd is, zoodat hij weer goed kan eten.

Vanaf den 2/II heeft hij in het geheel geen tongpijnen meer. De paraesthesieën verminderen. Hij heeft nog een „doovig” gevoel aan de handen en voeten. De voeten lijken nog „ijsklompjes”. Hg. 85; Er. 3.750.000; Ret. 0.9 %. Urobiline: spoortje.

8/II. Hg. 88; Er. 4.160.000; K.I. 1.32. Aan de tong geen pijn meer, de tong is echter nog wel iets rood. De paraesthesieën zijn sterk verminderd, doch nog niet geheel verdwenen. Patiënt heeft nog een gevoel van loomheid in de beenen.

XXXII. Vrouw, 57 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

In 1928 is zij zich moe gaan voelen; ze werd daarbij bleaker, vermagerde, kreeg tongklachten en ook paraesthesieën in handen en voeten. Het lopen werd steeds lastiger. In 1929 werd ze in een ziekeninrichting

elders opgenomen voor een „bloedziekte” en met bloedtransfusie en leverpraeparaten behandeld. Naast leverextract werd haar ook 2 ons lever per dag verstrekt.

De anaemie verdween, doch de zenuwafwijkingen bleven zoo sterk aanwezig, dat patiënte in het geheel niet loopen kon. Voortdurend heeft ze daarna lever en leverpraeparaten gebruikt. Geleidelijk zijn de zenuwafwijkingen hierop verminderd, zoodat ze, toen ze 18/VI '31 voor het eerst de polieliniek der interne afdeeling bezocht, gesteund door twee personen naar binnen kon strompelen.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw in zeer goeden algemeenen voedingstoestand.

Oedemen: beiderzijds aan de onderste extremiteiten.

Pols: frequentie 72, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 145, minimaal 85.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over de pulmonalis.

Lever en milt: niet vergroot.

Reflexen: rechts patellairreflex hooger dan links.

Rechts: Babinski +, Oppenheim +, Chaddock +.

Links: Babinski ?, Oppenheim +, Chaddock +.

Geen spasmen, sterke ataxie, sterke astereognosis. Romberg: sterk positief.

Urine: geen urobiline.

Hg. 80.

De reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

De diagnose werd gesteld op funiculaire myelose en als therapie aangeraden: 2 ons lever per dag en 4 lepels ventraemon daags.

Den 15en Juli werd deze therapie gewijzigd en begonnen met leverextract-injecties.

De eerste injecties werden nog intraveneus toegediend, de latere intramusculair. In verband met de voor haar vrij lange reis, die zij moest maken om Leiden te bereiken, werd haar wekelijks een injectie van 10 cm³. leverextract verstrekt.

Het verloop was als volgt:

17/VIII. Patiënte is veel verbeterd, ze loopt reeds beter, de ataxie is minder en de reflexen van Babinski en Oppenheim zijn niet meer aanwezig.

15/IX. Patiënte kan alleen loopen. De paraesthesieën zijn nog aanwezig, doch reeds veel verminderd.

13/X. Patiënte voelt in de handen nog slechts lichte paraesthesieën. Zij kan nu een vingerhoed gebruiken, een naald oprapen en geld op gevoel herkennen. In de beenen heeft zij nog flinke paraesthesieën. Patiënte loopt nu reeds kleine stukjes alleen en kan de trappen oploopen.

Hg. 85; Er. 4.760.000.

24/XI. Patiënte kan nu haar haar alleen opmaken, zich geheel alleen aankleeden, weer naaien, stoppen en een draad in een naald steken. Astereognosis is geheel verdwenen. De armen zijn nog wel iets stijf en in de vingers, vooral in de toppen heeft ze nog paraesthesieën. In de beenen heeft ze eveneens nog paraesthesieën, doch ook daar zijn ze veel verminderd.

Hg. 77; Er. 4.800.000; Le. 6700; K.I. 1.

18/XII. De handen en beenen zijn nog iets stijf. Alleen bij koude voelt ze paraesthesieën. De kniehakproef is zoo goed als ongestoord. De kniepeesreflex is beiderzijds nog hooger dan normaal. De andere reflexen ongestoord.

19/I 32. Ze heeft nu de volledige beschikking over haar handen. De beenen zijn echter nog zoo stijf, dat ze geen groote afstanden alleen kan loopen.

4/II. Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine. R o m b e r g nog zwak aanwezig.

XXXIII. M a n, oud 53 jaar. Familie-anamnese: Zijn moeder zou langen tijd aan bloedarmoede geleden hebben, zijn zuster aan een rugmergslijden overleden zijn.

In September 1925 werd hij lusteloos, moe, viel af en toe flauw, kreeg een geelbleeke gelaatskleur, werd psychisch abnormaal, hij zou zelfs „geïjld” hebben.

In de anamnese verder geen diarrhoe, wel echter tongpijnen en tongblaartjes. Hij werd toen in een ziekeninrichting opgenomen en met leverpraeparaten voor een bloedziekte behandeld. De bloedarmoede verdween daarop snel.

Het advies van den behandelenden medicus luidde: lever doorgebruiken. Dit heeft patiënt echter niet steeds volgehouden. In November 1929 volgde een tweede aanval van anaemie, die op levrtherapie weer snel voorbijging. Weer werd deze therapie niet volgehouden, waarop in November 1930 weer een rechute volgde. Nu merkte hij voor het eerst, dat hij last kreeg van paraesthesieën in handen en voeten, en dat hij slechter ging loopen. Ten slotte kon hij nog slechts wankelend vooruitkomen. Ook de handen werden onzeker, waardoor hij niet meer kon schrijven.

Hij gebruikte sinds einde 1930 steeds zoutzuurdruppeltjes en 2 ons lever per dag. De anaemie verdween onder deze therapie snel, doch de afwijkingen in de armen en beenen verminderden slechts zeer langzaam.

18/VI '31 kwam hij voor het eerst onder behandeling op de polielinie. Aldaar werd gevonden:

Status praesens. Patiënt is een flink gebouwd man in zeer goeden algemeenen voedingstoestand.

Geen oedemen.

Pols: frequentie 78, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 160, minimaal 100.

Conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Tong: iets glad.

Longen: geen afwijking.

Hart: geen afwijking.

Lever: iets vergroot en vast van consistentie. Milt: niet palpabel.

Reflexen: beiderzijds hoog aanwezig. Geen pathologische reflexen.

Beenen iets spastisch. Ataxie. R o m b e r g positief. Sensibiliteit licht gestoord.

Urine: geen urobiline.

18/VI 31. Hg. 95; Er. 6.315.000; Le. 13.350; K.I. 0.95.

Eos. 1 %; Bas. 1 %; St.k. $6\frac{1}{2}$ %; Sgk. $65\frac{1}{2}$ %; Ly. $17\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $8\frac{1}{2}$ %.

Reactie van W a s s e r m a n n, K a h n en M ü l l e r: negatief.

Bij een maagonderzoek na proefontbijt bleek geen vrij zoutzuur aanwezig.

De diagnose werd gesteld op funiculare myelose en er werd geadviseerd met het gebruik van groote hoeveelheden lever door te gaan. Toen het inspuithaar leverextract zulke goede resultaten opleverde, werd dezen patiënt voorgesteld zich op deze wijze te laten behandelen.

Den 5en September werd met deze behandeling aangevangen. De toestand van patiënt was ongeveer gelijk aan die op 18/VI. Hij kon slechts moeilijk, aan de eene zijde steunend op zijn vrouw, en aan de andere zijde op een stok, vooruitkomen. Ataxie was zeer duidelijk aanwezig, ook astereognosis. De reflexen waren zeer levendig. Het phenomeen van R o m b e r g was sterk positief.

Patiënt was absoluut hulpbehoevend. Hij kon noch zich zelve aankleeden, noch zijn handen voor eenigszins fijnere werkzaamheden gebruiken.

Vanaf 27/VIII werd hij 2 maal per week behandeld met een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon.

Een kort verslag van het verdere verloop moge hier volgen.

10/IX. Ataxie belangrijk minder. Patiënt kan alleen lopen met behulp van een stok. De paraesthesiën worden minder.

20/X. Alleen de achillusppeesreflex is nog iets levendig, de andere reflexen zijn nu normaal. Er wordt geen duidelijke stoornis meer in de sensibiliteit aangetroffen. De paraesthesiën in de armen zijn zoo goed als geheel verdwenen, in de beenen zijn zij belangrijk verminderd. In de handen heeft hij het gevoel of de huid bezet is met kleine oneffenheden. Astereognosis is veel minder sterk aanwezig. Patiënt heeft zich voor het eerst geheel alleen kunnen aankleeden.

Hg. 100; Er. 6.410.000.

8/XII. De reflexen zijn nu allen normaal. De sensibiliteit blijft on-

gestoord. Patiënt heeft nog wel een gevoel van moeheid in de beenen en in de handen het gevoel of het oppervlak ruw is.

Hij kan zich nu weer even snel aankleeden als vroeger. Het loopen gaat uitstekend, hij komt nu geregeld alleen van huis naar de clinic gewandeld. Ook met de handen kan hij al weer zeer veel doen. Hij herkent met gesloten oogen echter de geldstukken nog niet goed, ook kan hij op deze wijze nog moeilijk een speld van de tafel oprapen. Het is hem nog niet mogelijk een strikje in den veter van zijn schoen te leggen.

8/I '32. De paraesthesiën zijn af en toe geheel verdwenen. In de beenen zijn ze nog iets meer aanwezig dan in de armen. Het gevoel van moeheid is uit de beenen verdwenen. In de handen nog het gevoel van oneffenheden in de huid. Hij herkent met gesloten oogen een dubbeltje en een gulden, doch een kwartje wordt als een vierkant stuivertje geduid.

Hij maakt nu geheel alleen groote wandelingen zonder daarvan eenig bezwaar te ondervinden. Hij voelt zich weer geheel in staat zijn werkzaamheden als onderwijzer te verrichten.

Wanneer men hem ziet loopen, merkt men niets meer van atactische bewegingen.

19/I. Het phenomeen van Romberg: negatief.

26/I. Patiënt kan nu ook een strikje in den veter van zijn schoen leggen. Het gevoel alsof de oppervlakte van zijn handen ruw is, vermindert nog steeds.

Nogmaals werd een gefractioneerd maagonderzoek verricht. Er werd geen vrij zoutzuur gevonden. Pepsine was echter in geringe mate aanwezig. Jammer is het, dat bij het eerste onderzoek geen pepsine-bepaling verricht werd.¹⁾

XXXIV. Vrouw, 40 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Sedert 4 maanden voelt patiënte zich moe en koortsig. Ze hoest veel; ook heeft ze last van „bonzen” in het hoofd. Drie weken geleden zou ze blaartjes aan de tong gehad hebben. Voor 14 dagen had ze last van diarrhoe. Zij is niet vermagerd, wel is ze bleeker geworden. 17 en 6 jaar geleden zou ze een aanval van acuut gewrichtsrheuma doorgemaakt hebben.

Status praesens. Patiënte is een flink gebouwde vrouw in goeden algemeenen voedingstoestand. Psyche: helder.

Oedemen: niet aanwezig.

Lymphklieren: niet vergroot.

Pols: frequentie 108, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 140, minimaal 70.

Conjunctivae bulbi: subicterisch.

¹⁾ 23/II 32. Patiënt heeft zijn werkkring als onderwijzer hervat.

Tong: iets glad.

Longen: rechts achter onder verkorte percussie. Over de geheele rechterlong zoowel voor als achter vele vochtige rhonchi. Links achter rhonchi, doch niet zoovele.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: geen afwijking. Lever 3 cm. onder den ribbenboog palpabel. Milt bij diepe inspiratie palpabel.

Reflexen: levendig. Geen pathologische reflexen. Sensibiliteit: ongestoord.

Urine: urobiline +++.

1/V 1930. Hg. 25; Er. 1.060.000; Le. 7100; K.I. 1.5; Ret. 4 %.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $13\frac{1}{2}$ %; Sg.k. 56 %; Ly. $26\frac{1}{2}$ %; Gr.m. $3\frac{1}{2}$ %.

Sterke anisocytose, poikilocytose, polychromasie, een enkele megaloblast, vele megalocyten.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H ij m a n s v. d. B e r g h: negatief. Indirecte reactie: 0,8 E.

Gefractioneerd maagonderzoek: geen vrij zoutzuur, geen pepsine.

Röntgenologisch onderzoek: Telecardiogram: Het hart is niet vergroot. Er zijn beiderzijds, doch vooral rechts, kleine vlekkelijke schaduwen zichtbaar, die op bronchopneumonische haardjes wijzen.

Sputum meermalen onderzocht: tubercelbacillen negatief.

Onder de behandeling verdwijnt geleidelijk de bronchopneumonie.

Voor de anaemia pernicioosa krijgt zij van af 1 Mei tot 19 Juni 4 maal daags 1 lepel ventraemon en 3×15 dr. pepsine-zoutzuur.

Het verloop van het bloedbeeld is als volgt:

5/V. Hg. 30; Er. 1.270.000; Ret. 9 %.

7/V. — ; „ 1.500.000; „ 11 %. In het uitstrijkpraeparaat zijn nu vele megaloblasten en normoblasten.

9/V. Hg. 36; Er. 1.620.000; Ret. 11 %.

12/V. „ 41; „ 1.860.00.

18/V. „ 53; „ 2.730.000.

26/V. „ 53; „ 3.190.000.

11/VI. „ 70; „ 3.500.000.

17/VI. „ 71; „ 4.660.000; Le. 4600; K.I. 1. Urine: Urobiline zwak +.

De algemeene toestand verbetert met het verdwijnen van de bronchopneumonie en de anaemie.

Den 19den Juni verlaat patiënte genezen de kliniek.

Thuis wordt de ventraemon-behandeling voortgezet, doch zoodanig gewijzigd, dat ze slechts 2 dagen per 14 dagen 4 lepels ventraemon gebruikt.

Patiënte komt maandelijks voor controle terug. Op die data werd gevonden:

12/VIII.	Hg. 91; Er. 5.780.000; Urine: urobiline +.
10/IX.	„ 84; „ 5.030.000.
6/X.	„ 85; „ 4.930.000; Le. 5100. Urine: urob. spoortjes.
27/XI.	„ 88; „ 4.690.000.
9/XII.	„ 92; „ 5.050.000.
5/I.	„ 80; „ 4.650.000; Le. 5900.

Patiënte blijft zich uitstekend voelen. Ze heeft geen klachten over moeheid of pijn in de tong meer gehad.

XXXV. Vrouw, 49 jaar. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

17 jaar geleden werd ze wegens spruw uit Ned. Indië naar Holland gezonden. Geleidelijk verminderden de tongklachten en de diarrhoe in Holland. Na een verblijf van 8 jaar in Holland bracht ze weer 5 jaar in Indië door zonder eenig symptoom van spruw te bemerken. Een half jaar nadat zij weder in Holland teruggekeerd was (1926), kreeg ze wederom tongpijn en diarrhoe. Ook vermagerde ze daarbij. Een aardbeienkuur gaf verbetering, doch spoedig keerden de klachten terug. Deze namen steeds meer toe, zoodat ze de laatste weken aan heftige diarrhoe leed en veel last van borborygmi had. Een aardbeienkuur hielp haar nu niet meer. De ontlasting werd erg schuimend en kreeg de kleur van klei.

Patiënte heeft last van oorsuizen en „sterretjes zien”. Toen zij nog liep (voor 2 maanden) zou ze ook wel eens gezwollen voeten gehad hebben.

Status praesens. Patiënte is een tenger gebouwde vrouw in uiterst slechten voedingstoestand.

Oedemen zijn nu niet aanwezig.

Geen lymphklierzwellingen.

Pols: frequentie 88, regulair, aequaal, klein en slap.

Bloeddruk: maximaal 85, minimaal 50.

Hoofdhaar: zeer sterk uitgevallen.

Gelaat: oud uitziend.

Conjunctivae bulbi: niet duidelijk icterisch.

Tandstelsel: boven: prothese; onder: eenige tanden afwezig.

Tong: sterk atrophisch, rood, met litteekentjes, nu geen aphthen.

Longen: geen afwijking.

Hart: tot $\frac{1}{2}$ cm. buiten de medioclaviculaairlijn vergroot naar links, geen vergrooting naar rechts. Tonen: luid. Systolisch geruisch boven de pulmoualis.

Abdomen: geheel ontbreken van de panniculus adiposus. Door de dunne buikwand heen zijn de contouren der darmen zichtbaar; het middendeel van de buik duidelijk opgezet; bij druk veel borborygmi. Lever: niet palpabel, demping klein. Milt: niet palpabel.

Reflexen: zwak aanwezig, geen pathologische reflexen.

Urine: serum en nucleaalbumine: spoortje; urobiline +; sediment: geen bijzonderheden.

25/XI 30. Hg. 18; Er. 700.000; Le. 2150; K.I. 1.65.

Eos. $\frac{1}{4}$ %; Myeloc. $\frac{1}{2}$ %; St.k. 3 %; Sg.k. $51\frac{1}{4}$ %; Ly. $42\frac{1}{4}$ %; Gr.m. $2\frac{3}{4}$ %.

Sterke anisocytose en poikilocytose, een enkele normoblast en megaloblast. Macrocyten en megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens P i j p e r is grooter dan normaal.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van H i j m a n s v. d. B e r g h: negatief. Indirecte reactie: 1.2 E.

Oogonderzoek: haemorrhagiën in de fundus.

Faeces: grijsgrauw, schuimend. Geen amyllum, zeer veel vetzuurkristallen.

In den aanvang werd geen onderzoek naar de maagfunctie ingesteld. Patiënte braakte steeds. In het braaksel was de congoreactie positief.

De diagnose werd gesteld op tropische spruw.

Patiënte werd behandeld met melkdiet, beginnend met weinig melk, dagelijks opklimmend met 100 à 200 cm³, later werden hier vruchten aan toegevoegd, ook werd rauwe biefstuk beproefd. Ondanks alle toegepaste dietetiek ging patiënte steeds weer achteruit. Indien ze eenige dagen geen last van diarrhoe had, dan volgde daarna weer dagenlang dunne en vele malen ontlasting. De toestand werd zoo, dat dagelijks de dood verwacht kon worden. Met bloedtransfusies, cardiotonica, intraveneuse toediening van glucose-oplossing, werd zij in het leven gehouden. Tot een skelet vermagerd, werd de maand Mei bereikt. Dagelijks werd nu een pond aardbeien verstrekt. Twee dagen nadat met deze kuur was begonnen werd de ontlasting gebonden, sindsdien heeft ze geen diarrhoe meer gehad.

In de ontlasting werden, zoowel tijdens de diarrhoe als in den tijd, dat de faeces goed gevormd was, steeds zeer vele vetzuurkristallen gevonden.

Als therapie was ook nog toegepast ventraemon (3 maal daags een lepel gedurende 8 dagen), taurocholas natrius (naar v. S t e e n i s), en pancreon, zonder dat dit eenige uitwerking had op het geheele klinische beeld of op het bloedbeeld.

Een kort verslag over het verloop van het bloedbeeld moge hier volgen. 28/XI 30. Bloedtransfusie 500 cm³.

3/XII. Hg. 24; Er. 1.210.000; L. 1250; K.I. 1.25.

Eos. 1 %; St.k. 1 %; Sg.k. 64 %; Ly. 31 %; Gr.m. 3 %.

Zeer sterke anisocytose en poikilocytose. Meerdere normoblasten, een enkele megaloblast.

Tot 25 December werd 2 maal per week 20 cm³. bloed intramusculair geïnjecteerd.

22/XII.	Hg.	30;	Er.	1.450.000;	Le.	2550;	K.I.	1.3.
29/XII.	"	22.						
30/XII.	Bloedtransfusie	300	cm ³ .					
31/XII.	Hg.	33.						
10/1 '31.	"	33.						
26/I.	"	39.						
1/II.	"	44;	Er.	1.920.000;	K.I.	1.47.		
11/III.	"	31.						
2/IV.	"	24;	Er.	990.000;	K.I.	1.56.		
7/IV.	Bloedtransfusie	400	cm ³ .					
8/IV.	Hg.	35.						
4/V.	"	37.						
20/V.	"	46;	Er.	2.260.000;	Le.	6600;	K.I.	1.47; Ret. 4.7 %;
								urobiline +.
17/VI.	"	66;	"	3.050.000;	"	5600;	"	2.
4/VII.	"	79;	"	3.290.000;	"	6200;	"	15; Ret. 1.33 %.
21/IX.	"	90;	"	3.710.000;	"	5600;	"	1.36; Ret. 0.3 %;
								urobiline; spoor.
17/XI.	"	77;	"	4.120.000;	"	5300;	"	1.17; urobiline —.

Met de verbetering van de buiksymptomen ging verbetering van de tongpijnen en van het bloedbeeld parallel. Het hyperchrome bloedbeeld bleef echter aanwezig.

De laatste maanden daalde de kleurindex echter aanmerkelijk. In het verder verloop is, behoudens vanaf 16 Mei 3×500 mg. ferrum reductum, geen andere therapie toegepast dan het gebruik van veel aardbeien. Geleidelijk werd het dieet uitgebreid, tenslotte (17/XI) gebruikte zij alle spijzen. Vette spijzen kon ze echter niet verdragen, daarop volgden steeds buikklachten en diarrhoe.

Gedurende het stadium van de genezing is eenige malen de maagfunctie onderzocht. Na een proefontbijt was, ondanks histamine-injectie de maag reeds na $\frac{1}{4}$ uur zoo goed als leeg. Er was geen vrij zoutzuur, de totaal-aciditeit bedroeg 6. Pepsine was aanwezig.

Ook na gefractioneerd maagonderzoek bleef de congo-reactie negatief. Pepsine was steeds aanwezig.

17/XI werd nogmaals een gefractioneerd maagonderzoek verricht, in één buisje werd nu na histamine-injectie vrij zoutzuur gevonden tot een waarde van 12. Pepsine was slechts weinig aanwezig.

Den 17/XI werd nogmaals de gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper bepaald. Deze bleek nog iets groter dan normaal, doch reeds belangrijk kleiner dan in de vroegere stadia.

De invloed der parenterale levertherapie op de verschillende symptomen.

Uit de ziektegeschiedenissen blijkt over het algemeen duidelijk dat de diagnose in die gevallen gesteld moet worden op anaemia perniciosa.

Alvorens de invloed van deze therapie op het bloedbeeld te bespreken, wil ik gaarne eenige toelichting geven bij de boven-beschreven gevallen.

Bij de meeste van de door mij beschreven patiënten werd een laag haemoglobinegehalte aangetroffen. Eenige maakten hierop echter een uitzondering. Zoo bedroeg in geval XXXI het haemoglobinegehalte 63 Sahli. Het lijdt geen twijfel, of de diagnose bij den onder XXXI beschreven patiënt moet luiden: anaemia perniciosa. Alle symptomen van deze ziekte toch waren aanwezig: merkwaardig was echter, dat deze man reeds 7 à 8 maanden z.g. „anaemische” klachten had, terwijl betrekkelijk nog zooveel haemoglobine werd gevonden.

Deze z.g. „anaemische” klachten waren reeds jarenlang aanwezig in geval XXIX. Bij dezen patiënt werd reeds in 1923 een haemoglobinegehalte van 68 Sahli gevonden. In 1931 werd echter voor het eerst het hyperchrome-bloedbeeld geconstateerd. Ofschoon in dit geval nog geen duidelijk vermeerderde haemolyse aanwezig was, meen ik nochtans de diagnose anaemia perniciosa te moeten stellen en wel op grond van: de typische anamnese met tongpijnen en diarrhoe, het hyperchrome bloedbeeld, de leucopenie met relatieve lymphocytose, rechtsverschuiving en hypersegmentatie en de bijna totale achylia gastrica. Pepsine was echter in de maaginhoud wel aanwezig, ofschoon in een zeer kleine hoeveelheid. Daarenboven gaf de levertherapie een snelle stijging van het haemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten.

Moelijkker is het geval XXX. Daar werd ook slechts een geringe verlaging van het haemoglobinegehalte gevonden, het leucocytengetal was laag normaal, er was geen relatieve lymphocytose, wel echter een rechtsverschuiving en hypersegmentatie. Ook in dit geval is de achylia gastrica niet volledig. Een geringe pepsinewerking was in het maagsap nog aan te toonen. Toch meen ik

op grond van de duidelijke paraesthesieën, den invloed van de levertherapie daarop en het ontbreken van een andere reden voor dit bloedbeeld, de diagnose op anaemia perniciosa te moeten stellen.

Ook in dit geval werd reeds jarenlang over moeheid en slapte geklaagd, totdat het vrij plotseling optreden van krachteloosheid en paraesthesieën in de handen en beenen den patiënt naar den medicus dreef. Gewoonlijk ontstaan de klachten van de streng-aandoening geleidelijk. Dit plotseling optreden is echter geen uitzondering, zooals Brouwer beschreef.

In deze drie gevallen met nog hoog haemoglobinegehalte werd door de patiënten reeds geruimen tijd (8 maanden tot eenige jaren) over vermoeidheid en „slapte” geklaagd. In geval XXIX werd ook reeds 8 jaar tevoren een lichte anaemie gevonden.

Bedoelde klachten waren ook bij andere door mij beschreven patiënten (o. a. geval XXIII) jarenlang aanwezig, voordat de patiënten voor anaemia perniciosa onder behandeling kwamen.

Naegeli, later ook Weinberg, beschreef een „Frühstadium” van de anaemia perniciosa. Hij vond n.l. enkele malen reeds jaren voordat de patiënt aan een zware anaemie ging lijden, een hyperchroom bloedbeeld met megalocyten en een achylia gastrica. In zijn gevallen hadden deze patiënten echter geen enkele klacht over moeheid in dat „Frühstadium”.

Uit bovenvermelde, door mij waargenomen, gevallen krijgt men echter den indruk, dat er een „Frühstadium” aanwezig kan zijn, waarin algemeene klachten op den voorgrond staan.

Bij twee van de drie gevallen was nog zeer weinig pepsine in den maaginhoud aanwezig. Dit werd ook in de gevallen XXVIII en XXXIII aangetroffen.

In alle andere gevallen werd een achylia gastrica gevonden. Dit vormt een belangrijk verschil met het in het vorig Hoofdstuk beschreven ziektebeeld. In de aldaar beschreven gevallen werd geen enkele maal een totale achylie van de maag aangetroffen. Toch wordt, zooals reeds in het vorig Hoofdstuk werd vermeld, door vele schrijvers ook bij het daar behandelde ziektebeeld achylia gastrica als symptoom opgegeven.

Dit vindt zijn oorzaak hoofdzakelijk hierin, dat het onderzoek

van de maagfunctie slechts gedeeltelijk werd verricht. Te vaak werd op achloorhydrie alleen, zelfs zonder dat door histamine-toediening de maagsecretie werd aangezet, tot achylia gastrica besloten. De daardoor ontstane meening, dat achylia gastrica een veelvuldig voorkomend verschijnsel zou zijn, blijkt meer en meer onjuist te zijn. Wanneer men gebruik maakt van histamine om de maagsecretie te bevorderen en bij elk geval van achloorhydrie de pepsine in den maaginhoud bepaalt, blijkt, dat vele gevallen van z.g. „achylia gastrica” geen lijders aan deze afwijking zijn.

Wil men inderdaad aan een maagonderzoek waarde toekennen, dan moet er verschil gemaakt worden tusschen achloorhydrie en achylie.

Zooals ik reeds op de voorafgaande bladzijden besprak werd in enkele, door mij ook tot anaemia perniciosa gerekende gevallen een zeer zwakke pepsine-werking in het maagsap aangetroffen. Waar, zooals Castle en zijn medewerkers bewezen, de pepsine- en zoutzuur-uitscheiding geheel onafhankelijk was van de uitscheiding van het door hen aangenomen enzym, zullen deze gevallen geen verwondering wekken. Al is er echter geen direct verband tusschen zoutzuur- en pepsine-secretie en de uitscheiding van het enzym van Castle, zoo leert de ondervinding, dat er wel degelijk op eenigerlei wijze een verband bestaat. In het overgrootste deel der gevallen van anaemia perniciosa toch wordt een absolute achylia gastrica gevonden. De gevallen, waarbij dit symptoom ontbreekt, bedragen slechts een gering percentage van alle gevallen. Misschien zal, indien men bovengenoemde voorzorgen bij het maagonderzoek in acht neemt, echter blijken, dat er meer van deze gevallen gevonden zullen worden. Een feit blijft, dat in de stoornis van de maagfunctie over het algemeen de volgende climax wordt gevonden. Achloorhydrie — achylia gastrica — achylia gastrica met het ontbreken van het enzym van Castle.

Wanneer men aanneemt, dat zich uit den eersten of tweeden toestand de laatste kan ontwikkelen, dan zijn de overgangen tusschen de in het vorig Hoofdstuk genoemde ziekte naar de anaemia perniciosa mede verklaard. Tevens zou dan het voorkomen van gevallen van hypochrome anaemie in de familie van lijders aan anaemia perniciosa begrijpelijk worden. Door meerdere schrijvers,

o. a. Conner, toch werd op het feit gewezen, dat in de familie van lijders aan anemia perniciosa zoovele malen achloorhydrie van het maagsap werd gevonden. De combinatie van achloorhydrie en hypochrome anaemie is, zooals uit het vorig Hoofdstuk blijkt, geen zeldzaamheid.

De gevallen XVIII tot en met XXII werden behandeld met enkele intraveneuse toedieningen van leverextract, geval XXIII met enkele intramusculaire injecties en daarna ventraemon; de gevallen XXIV tot en met XXXIII met herhaalde intramusculaire injecties van leverextract.

Gaan we nu *den invloed van de parenterale therapie op het bloedbeeld bij anaemia perniciosa* na.

In alle gevallen reageerde het bloedbeeld snel op deze therapie, zoowel op de intraveneuse als intramusculaire behandeling. Geen enkel belangrijk nadeel van beide wijzen van toepassing valt te vermelden. Bij de intraveneuse behandelingswijze volgt meerdere malen een kortdurende koude rilling met temperatuursverhooging. De temperatuur daalt echter snel, de patiënten ondervinden verder geen nadeelige gevolgen hiervan. Bij de intramusculaire behandeling zag ik slechts eenmaal een temperatuursstijging volgen. Van pijnlijkheid bij deze injecties is mij niets gebleken.

Door het ontbreken van elk onaangenaam gevolg was het mogelijk op deze wijze een groot gedeelte der patiënten polyclinisch te behandelen.

Waar de resultaten der intramusculaire behandelingswijze dezelfde bleken te zijn als van de intraveneuse, werd, na de eerste 5 gevallen, afgezien van intraveneuse toediening.

Wanneer wij den invloed van deze behandeling op het bloedbeeld nagaan, dan zien wij na enkele dagen de verwachte reticulocytenverhooging optreden, die onmiddellijk gevolgd wordt door toename van het haemoglobinegehalte en van het erythrocytengetal.

Even wil ik hier wijzen op de grootte van deze reticulocytenuitstorting, de reticulocytenrise. Deze is zooals Minot en Murphy aangaven, afhankelijk van den ernst der anaemie, met dien verstande, dat hoe sterker de anaemie is, hoe grooter de reticulocytenverhooging wordt.

In de door mij beschreven gevallen varieerde het hoogste aantal reticulocyten tusschen 13.1 % en 37.8 %, terwijl de anaemie wisselde tusschen 930.000 en 1.880.000 erythrocyten.

De verhouding tusschen reticulocytenverhooging en ernst der anaemie is in de door mij beschreven gevallen niet duidelijk. Zoo volgt een reticulocytenecrise tot 17 % bij een erythrocytenaantal van 930.000, terwijl dezelfde hoeveelheid extract, op dezelfde wijze toegediend, bij een erythrocytengetal van 1.600.000 een reticulocytenecrise tot 34.5 % te voorschijn roept.

Voor twee andere gevallen waren deze getallen: Erythrocyten 1.100.000; Reticulocyten 39.2 % en Er. 1.000.000 en Ret. 13.1 %.

Er bestaat blijkbaar verschil van meening over deze reticulocytenuitstorting. G ä n s s l e n schrijft o. a.: „Viele Untersuchungen lehren uns aber, dass den Retikulozytenanstieg doch nur ein beschränkter Wert beizulegen ist, weil nicht immer ein Anstieg der Blutwerte darauf folgt.”

Hij staaft dit met een geval van haemolytische anaemie, waarbij op campoloninjecties een stijging van het aantal reticulocyten volgt, maar geen verhooging van het haemoglobinegehalte en erythrocytengetal.

Histidine- en Tryptophaan-toediening werd ook gevolgd door een reticulocytenverhooging en wel van 0.2 % tot 1.7 % en van 0.2 % tot 1.2 %. Desondanks ging het bloedbeeld van een daarmee behandelde lijder aan anaemia perniciosa achteruit.

Wanneer G ä n s s l e n echter hierop laat volgen: „es wäre nach unseren Ergebnissen ein Irrtum, wenn man eine Retikulozytenkrise ohne weiteres den Anstieg von Hämoglobin und Erythrozytenwerten gleichsetzen und auf ein wirksames Präparat schlieszen würde,” dan lijkt mij hier de misvatting te liggen in het begrip reticulocytenecrise. Naar mijn meening zal men een verhooging van 0.2 % tot 1.7 % niet als een reticulocytenecrise kunnen beschouwen.

De reticulocytenvermeerdering, die na toediening van een werkzaam extract optreedt, bedraagt tientallen procenten en niet een enkel procent.

Wanneer Castle en Townsend bijv. bij een van hun gevallen een reticulocytenvermeerdering van 0.4 tot 2.8 % of van

0.5 tot 3.1 % bij een anaemie met een erythrocytenaantal van 1.370.000 en 700.000 waarnemen, dan hechten zij aan deze verhooging geen waarde.

Ook het voorbeeld van haemolytische anaemie lijkt mij niet juist. Bij deze anaemie, waar de haemolyse voort blijft duren, behoeft zeker niet een verhooging van het reticulocytengetal een stijging van het aantal erythrocyten mede te brengen. Daarenboven is het reticulocytenaantal bij haemolytische anaemie ook zonder leverinjecties reeds zeer varieerend (zie geval XXXVIII, hoofdstuk V).

Als men dan nog bedenkt, dat bij onbehandelde gevallen van anaemia perniciosa het aantal reticulocyten wisselt, — zoo zag ik zelf een variatie van 1 % in 2 dagen —, dan geloof ik, dat de uitspraak van Gänsslen door deze voorbeelden niet voldoende bevestigd wordt.

Dat een reticulocytenrise niet voldoende is, om in gevallen van anaemia perniciosa het haemoglobinegehalte en het erythrocytengetal te doen stijgen, was reeds vroeger gebleken bij de arsenicumtherapie. Een voorbeeld hiervan geeft o. a. Engel. In zijn geval bedroeg vóór de behandeling het aantal erythrocyten 915.000 en het aantal reticulocyten 4.45 %. Na een arseenstoot volgde een reticulocytenverhooging tot 29 %. Na 15 dagen bedroeg het aantal erythrocyten 932.000, terwijl het aantal reticulocyten alweder gedaald was tot 2.3 %.

Ook Naegeli geeft aan, dat een sterk verhoogd aantal reticulocyten kan voorkomen, zonder dat haemoglobinetoeneming en vermeerdering van erythrocyten volgt. Jammer is het, dat Naegeli hiervan geen voorbeeld vermeldt.

Het misverstand, dat m. i. blijkt uit de door Gänsslen aangehaalde gevallen, berust hierop, dat hij een verhooging van enkele procenten reeds een crise noemt, en dat hij ongelijkwaardige grootheden met elkaar vergelijkt. De vraag is niet, of bij haemolytische anaemie een reticulocytenverhooging gevolgd wordt door een vermeerdering van het haemoglobinegehalte en erythrocytengetal; — zelfs niet, of elke reticulocytenrise in het verloop van de anaemia perniciosa dat resultaat heeft, maar het kardinale punt is m. i. de vraag: kan er na voldoende levertoediening bij gevallen van anaemia perniciosa een duidelijke, onbetwistbare reticulocytenrise

voorkomen, waarop geen verhooging van het haemoglobinegehalte of erythrocytengetal volgt. Op deze vraag geven Gänsslen noch Naegeli m. i. een voldoende antwoord.

Schottmüller vond meerdere malen bij anaemie perniciosa een verhoogd reticulocytengetal, vóórdat met de therapie was begonnen.

Inderdaad kan het aantal reticulocyten, voordat met de behandeling bij anaemia perniciosa wordt aangevangen, belangrijk grooter zijn dan het normale getal. Een voorbeeld hiervan is het geval, vermeld onder XXI, waar het aantal reticulocyten 3.9 % bedroeg. Ook in andere gevallen werd meerdere malen 1.5 % à 2 % gevonden.

Uit dit verhoogde aantal zou men tot een *licht verhoogde* beenmergfunctie kunnen besluiten. Naar mijn meening is men echter toch gerechtigd om hier van beenmergremming te spreken. Men moet daarbij echter niet de functie van het beenmerg bij een dergelijke zware anaemie vergelijken met deze functie in een geval zonder anaemie, maar met de functie van normaal beenmerg, onder dezelfde omstandigheden. Dus bijv. bij een dergelijke ernstige haemolytische anaemie of posthaemorrhagische anaemie. Vergelijkt men het aantal reticulocyten bij de haemolytische anaemie (o. a. geval XXXVIII in hoofdstuk V) met deze getallen, dan is het verschil wel heel duidelijk. Bij een dergelijke zware anaemie varieert daar het reticulocytengetal tusschen ± 8 en ± 18 %.

In bijna alle door mij beschreven gevallen vormen de dagelijks gevonden reticulocytengetallen te zamen een regelmatig verloopende curve, die haar top heeft tusschen den 4en tot 6en dag na de eerste leverextractinjectie en daarna langzaam weder daalt. De eenige uitzondering hierop is geval XXXVI. In dit geval werd den 5en dag een reticulocytenaantal van 22.8 % gevonden, dat den 11en dag nog tot 34.9 % steeg. Er was hier dus niet, zooals in de andere gevallen een smalle top in de curve, doch een vlakke top (een hoog reticulocytenaantal, dat een week aanhield).

Van een snelle dagelijkse schommeling in het reticulocytengetal, zooals door Porter, Powell Williams, Forbes en Irving beschreven en door Naegeli in zijn boek aangehaald

werd, is in deze gevallen niets gebleken. Deze schrijvers zagen soms het reticulocytenaantal in enkele uren 6 tot 11 % varieeren en het verschil bedroeg in 24 uur meerdere malen zelfs 18 %.

Door mij werd het aantal reticulocyten niet na enkele uren weder geteld, doch dagelijks eenmaal. Inderdaad is ook door mij gevonden, dat in de eerste dagen der reticulocytenuitstorting vermeerderingen van 10 tot 22 % in één dag geen zeldzaamheid zijn. De reticulocytenwaarden, gevonden op achtereenvolgende dagen, passen echter in alle gevallen zoo mooi in een gelijkmatig verloopende frequentiecurve, dat een sterke dagelijkse wisseling m. i. geëlimineerd kan worden.

Daarbij moet ik nog vermelden, dat de bepalingen niet altijd verricht werden op hetzelfde uur van den dag, dus niet geheel onder dezelfde omstandigheden. Van een, zooals Naegeli schrijft „Innerhalb ganz kurzer Zeit enorm Schwanken” der reticulocytengetallen is hier geen sprake.

De bovengenoemde 4 schrijvers vermelden, dat ook zij de hooger aangegeven regel van Minot en Murphy niet konden bevestigen.

Indien wij het maximum aantal reticulocyten beschouwen met het oog op de toegepaste behandelingswijze, dan blijkt, dat zowel intraveneuse als intramusculaire toediening van leverextract ongeveer dezelfde reticulocytenverhooging geven.

Ook wat den duur der reticulocytenvermeerdering betreft, is er geen duidelijk verschil merkbaar. Dit is wel merkwaardig, daar bij intramusculaire toediening de hoeveelheid ingespoten leverextract belangrijk grooter was, dan bij intraveneuse.

Bij alle gevallen is de gemiddelde grootte der erythrocyten gemeten met het toestel van Pijper en duidelijk vergroot gevonden.

Het principe, waarop Pijper zijn toestel baseerde, is, dat in een dun uitstrijkpraeparaat de erythrocyten dienst kunnen doen als rooster, die bij doórvallend licht een buigingsspectrum geeft. Is de gemiddelde grootte der erythrocyten grooter dan normaal, dan wordt de diameter van het spectrum kleiner, is de gemiddelde grootte kleiner dan normaal, dan wordt deze diameter grooter. De verklaring, die Pijper geeft, wordt door anderen bestreden. Een feit is echter, dat inderdaad in alle gevallen van anaemia pernicioosa de gemiddelde grootte der erythrocyten hooger is dan bij normale personen,

Voor de volledige beschrijving van deze methode verwijs ik naar de publicaties van Pijper. Ook Gorter en De Graaf vermelden in de nieuwe druk van „Klinische Diagnostiek” deze methode.

Door mij werd de diameter van het spectrum niet gemeten, doch werd gebruik gemaakt van het toestel, zooals Pijper dit in latere publicaties beschreef.

Dit is zoo ingericht, dat men een normaal praeparaat naast het te onderzoeken praeparaat kan plaatsen. Men ziet dan aan de eene zijde het half cirkelvormig gebogen spectrum van het normale praeparaat en aan de andere zijde van de verticaalverlopende scheidingslijn het halfcirkelvormig gebogen spectrum van het te onderzoeken praeparaat. Vormen deze spectra te zamen een heelen cirkel, dan is de gemiddelde grootte der erythrocyten normaal. Het niet aaneensluiten der halfcirkelvormige banden van de beide spectra valt onmiddellijk op, zoodat dadelijk de conclusie kan worden getrokken, dat de gemiddelde grootte der erythrocyten grooter of kleiner dan normaal is, al naarmate het halfcirkelvormig spectrum van het onderzochte praeparaat kleineren of grooteren diameter heeft dan het normale.

Bij meerdere van de door mij beschreven gevallen is op latere tijden op deze wijze de gemiddelde grootte der erythrocyten vergeleken met die van vóór de behandeling. Dan bleek, dat verbetering in het bloedbeeld en een kleiner worden der gemiddelde grootte van de erythrocyten samengingen.

Om een indruk te verkrijgen van de grootte der erythrocyten afzonderlijk, werd in eenige gevallen een curve volgens Price-Jones gemaakt, waarvoor 500 erythrocyten van een praeparaat werden gemeten.

Van drie normale personen werden op deze wijze curven gemaakt. Het bleek, dat de curven van deze drie gevallen onderling zeer weinig verschilden. Ook van de gevallen XXV en XXVI werden op verschillende tijden 500 erythrocyten gemeten en daarvan curven vervaardigd.

De curven van vóór de leverbehandeling vertoonden het aspect, zooals aangegeven voor een onbehandelde anaemia perniciosa, n.l. een zeer breede en naar rechts verschoven curve.

Bij later verrichte metingen (tijdens de leverbehandeling) blijkt de curve naar links te verschuiven om na eenigen tijd tot de normale frequentieverdeeling te naderen.

Ter betere vergelijking zijn in de afbeelding der curven (zie pag. 114 en 116) de gegevens uit de verschillende tijden en de gemiddelde van drie normale curven over elkaar gedrukt.

Wanneer wij den aanwas der erythrocyten bij de intraveneuse en intramusculaire behandelingswijze nagaan, dan blijkt deze bij de verschillende gevallen zeer uiteen te loopen. De vermeerdering van het erythrocytenaantal bedroeg in de eerste maand na de eerste injectie van 1.300.000 tot 2.650.000 erythrocyten. Ook hier is geen duidelijk verschil merkbaar tusschen de beide wijzen van toediening. De grootste zoowel als de kleinste verhooging van het aantal erythrocyten werd verkregen na enkele intraveneuse injecties.

Vergelijkt men geval XX met de gevallen XXIV en XXVI dan blijkt het, dat de resultaten na 2 maanden zelfs niet zoo sterk uiteenloopen, ofschoon in het eerste geval slechts 3 intraveneuse injecties gegeven zijn en in de andere gevallen vele intramusculaire injecties. Over het algemeen blijkt echter wel, dat bij voortgezette toediening van leverextract de vermeerdering der erythrocyten langer wordt voortgezet.

Een daling van den kleurindex tot 1. is echter niet snel te verkrijgen. Zooals uit de bij de ziektegeschiedenissen verstrekte opgaven blijkt, is deze slechts in 2 gevallen (XXII en XXIII) gedaald tot 1 of daar beneden.

Het aantal leucocyten nam in alle gevallen, parallel met de verbetering in het bloedbeeld, toe. Een of twee dagen na de injectie van leverextract, dus vóórdat de verhooging van het reticulocytenaantal optrad, volgde meestal een lichte verhooging van het leucocytengetal.

Deze vermeerdering van het aantal leucocyten duurde slechts enkele dagen, waarna weder een daling intrad. Daarop volgde langzaam en geleidelijk de constante stijging.

De verhooging van het aantal leucocyten, onmiddellijk na de leverextracttoediening, nam slechts in één geval de vorm van een lichte leucocytose aan. (In dit geval trad de verhooging ook later op en was langer van duur).

Connery en Goldwater zagen na zeer groote hoeveelheden leverextract (40 à 50 ampullen) per os gegeven, sterke leucocytosen volgen. In één geval steeg het aantal leucocyten tot 30.000. Ook zij zagen in de meeste gevallen deze verhooging aan de reticulocyten-uitstorting voorafgaan.

Werd in de vorige bladzijden de invloed van het parenteraal toegediende leverextract op het bloedbeeld beschreven, in de volgende bladzijden wil ik overgaan tot de bespreking van de *resultaten van de parenterale levertherapie op de zenuwafwijkingen*.

De invloed van parenteraal toegediend leverextract op de zenuwafwijkingen wordt overtuigend gedemonstreerd in de gevallen XXXII en XXXIII.

De onder XXXII en XXXIII beschreven personen zijn lijdens aan gecombineerde strengaandoening bij anaemia perniciosa. Het bloedbeeld was echter niet meer anaemisch, integendeel, zoowel het haemoglobinegehalte als het aantal erythrocyten was hooger dan normaal.

In geval XXXII ontstonden de strengsymptomen tegelijk met de afwijking in het bloed. In geval XXXIII werden reeds meerdere recidiven van perniciosa doorgemaakt, voordat de eerste symptomen van deze aandoening zich voordeden. In beide gevallen bestonden de spinale symptomen respectievelijk ± 3 jaar en ± 9 maanden, voordat inspuikbaar leverextract werd toegepast.

Beide gevallen vertoonden de duidelijke verschijnselen van de funiculaire myelose n.l. ataxie, astereognosis, paraesthesieën, anaesthesie, verhoogde reflexen; in geval XXXII zelfs pathologische reflexen zooals de Babinsky-, Oppenheim- en Chaddock-reflex. Reeds op het gebruik van lever per os was een lichte verbetering gevolgd. De groote verbetering trad echter eerst in tijdens de behandeling met het inspuikbaar extract.

De ataxie, de verhoogde reflexen, de anaesthesie verdwenen geheel, de astereognosis verdween in geval XXXII geheel, in geval XXXIII zoo goed als geheel, de paraesthesieën verminderden zoo sterk, dat ze nauwelijks meer werden waargenomen. Het belangrijkste feit is echter, dat onder deze behandeling de pathologische reflexen verdwenen. Vroeger zag men n.l. na arsenicumtherapie meermalen ook verbetering van de ataxie en de sensibiliteitsstoornissen. Na e g e l i haalt dit aan, om te waarschuwen tegen overdreven verwachtingen van de levertherapie. Hij laat hier op volgen: „nie aber erlebte ich es, dasz spastische Störungen oder ausgesprochener Babinski wieder verschwunden wäre.”

Dat dit echter inderdaad mogelijk is, blijkt uit het onder XXXII

beschreven geval. Uit de snelle verbetering in deze beide gevallen tijdens de toegepaste therapie, maar vooral uit het verdwijnen van de pathologische reflexen, mag m. i. de conclusie getrokken worden, dat parenteraal toegediend leverextract een werkzame therapie is tegen de funiculaire myelose.

Het verloop in geval XXXII strijdt geheel met het inzicht, dat tot nog toe over de spinale aandoening gevormd was. Men was toch van meening, dat aan een reeds lang bestaande aandoening anatomische afwijkingen in het ruggemerg ten grondslag lagen en dat daardoor ook in dergelijke gevallen therapeutisch niets te bereiken zou zijn. Het hoogste, wat men zich voorstelde te kunnen bereiken, was de voortschrijding van het proces te verhinderen.

Uit het geval XXXII blijkt duidelijk, dat deze voorstelling niet geheel juist is te noemen. In elk geval moeten m. i. alle, ook reeds lang bestaande gevallen, grondig en langdurig behandeld worden alvorens men mag aannemen, dat er inderdaad geen beterschap meer te verkrijgen is.

Wanneer men bedenkt, dat de personen, beschreven onder XXXII en XXXIII, geheel hulpbehoevend waren en zij nu, dank zij deze therapie, weer geheel hunne werkzaamheden kunnen verrichten, dan moet elk negativisme op dit gebied verdwijnen. Temeer, waar bij onvoldoende therapie in deze gevallen een noodlottig progressief lijden zeker is.

De bovenbeschreven gevallen zijn wel zeer sprekend, doch niet de eenige voorbeelden van de werkzaamheid van deze therapie. Ook in de gevallen XIX, XXII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII en XXXII heeft het parenteraal toegediende leverextract genezing van of groote verbetering gebracht in de spinale symptomen.

Verrassend was het succes in het geval XXIV. Tijdens de ingestelde therapie verdwenen de hardnekkige z.g. rheumatische pijnen, waaraan patiënte reeds 8 jaren leed¹⁾.

¹⁾ Dit geval kwam mij voor den geest, toen de volgende patiënte mij onder de oogen kwam. Een vrouw, oud 59 jaar, had reeds 3 weken neuralgiforme pijnen in den rechter arm, tevens had ze last van paraesthesiën in dezen arm en de rechter hand. Bij het bloedonderzoek werd gevonden:

Hg. 80; Er. 4.360.000; K.I. 1.2; Le. 5000.

Aan het einde van deze bespreking over de spinale symptomen zou ik mijn indruk over de behandeling van de funiculaire myelose willen samenvatten als volgt:

I. Elke strengaandoening bij anaemia perniciosa moet, indien gebruik van groote hoeveelheden lever niet spoedig verbetering brengt, met parenteraal toegediend leverextract worden behandeld.

II. Ook de meest hardnekkige en reeds ver voortgeschreden myelose moet maanden lang op deze wijze behandeld worden, alvorens men mag besluiten tot onwerkzaamheid van deze therapie.

Het therapeutisch effect van deze levertherapie op de anaemia perniciosa is met de verbetering van het bloedbeeld en de strengaandoening nog niet uitgeput.

De parenterale levertherapie heeft mede een zeer grooten invloed op de tongsymptomen. Dit blijkt wel heel duidelijk uit de beschrijving

Tot mijn spijt is de procentische telling der witte bloedlichaampjes verloren geraakt, een relatieve lymphocytose was echter wel aanwezig.

In het bloedpraeparaat waren verder geen bijzonderheden. Ze had nooit last van tongpijn of diarrhoe.

De tongranden waren atrophisch, aan beide mondhoecken had ze kloofjes, aan de nagels had ze echter geen afwijking.

Bij gefractioneerd maagonderzoek bleek geen zoutzuur aanwezig, doch wel een weinig pepsine. In de urine geen urobiline.

Waar in dit geval „rheumatoide” pijnen op den voorgrond stonden en slechts eenzijdig aanwezig waren, werd met antirheumatische middelen geprobeerd, om verbetering in deze pijnen te brengen. Na een maand was er nog geen verbetering waar te nemen.

Bij herhaald bloedonderzoek werd steeds een verhoogde kleurindex gevonden. Toen bovengenoemde therapie niet hielp werd op levertherapie overgegaan. Tweemaal per week werd een intramusculaire injectie van 5 cm³. pernaemon gegeven.

Reeds na 14 dagen waren de pijnen verminderd en na 3 weken waren ze geheel verdwenen. De paraesthesieën verminderden geleidelijk, doch verdwenen eerst geheel na twee maanden.

Naar patiënte mededeelde, zou ze eenige jaren te voren lever gebruikt hebben op advies van haar dokter. Anamnestic waren echter geen duidelijke verschijnselen van anaemia perniciosa aanwezig. Toch meen ik op grond van het hyperchrome bloedbeeld, de leucopenie, het witte bloedbeeld, de bijna totale achylie en het succes van lever in dit geval, ook de diagnose anaemia perniciosa te moeten stellen.

der gevallen XVIII, XXII, XXIII, XXV, XXVII en XXXI. Onmiddellijk na den aanvang van deze therapie trad verbetering in de tongafwijkingen op. Deze verbetering zette zich voort, totdat algeheele genezing van de tongklachten was verkregen. Tijdens het verdere verloop der gevallen en gedurende den tijd, dat deze patiënten onder controle bleven, werd geen enkele klacht over tongpijn meer vernomen. Kenmerkend is het verloop der tongbezwaren in het geval onder XXVII beschreven. Deze patiënt maakte vorigen zomer den eersten aanval van anaemia perniciosa door. Tijdens behandeling met lever verdwenen alle klachten, waaronder ook die van de tong. Daar hij echter de voorgeschreven therapie niet voldoende volgde, kreeg hij tegelijk met de andere symptomen van een recidive de tongpijnen terug.

Bij verschillende patiënten werd, nadat zij reeds eenigen tijd met intramusculaire injecties van leverextract behandeld waren, nogmaals een maagonderzoek verriicht.

Geen enkele maal viel echter een duidelijke verandering ten opzichte van de eerste onderzoeken te constateeren. Ik moet dus voorloopig aan de hand van deze gegevens aannemen, dat *deze therapie op de achylia gastrica geen invloed uitoefent*.

In de litteratuur zijn wel eenige gevallen van anaemia perniciosa bekend, waarbij na toepassing van levertherapie, de uitscheiding van zoutzuur in de maag terugkeerde. (Heeres, Connery and Jolliffe). Naar aanleiding van het door hen waargenomen geval, hebben Connery en Jolliffe daarna den invloed van leverbehandeling op de maagsecretie bij andere gevallen van anaemia perniciosa nauwkeurig bestudeerd. Ze namen de mogelijkheid aan, dat leverbehandeling de uitscheiding van zoutzuur wel kon verbeteren, maar dat deze vermeerdering van de hoeveelheid zoutzuur te weinig was, om een reactie te geven. Op de volgende wijze hebben ze getracht, hierin een inzicht te verkrijgen. Zij titreerden de totaalaciditeit van den maaginhoud met $\frac{1}{10}$ n. natronloog en gebruikten als indicator daarbij phenolphthaleïne. Daarna werd onder gebruikmaking van dimethylaminodiazobenzol zooveel zoutzuur toegevoegd tot de gele kleur in roode veranderde. De hoeveelheid zoutzuur hiervoor noodig was het „acid deficit”

Bij 11 gevallen werd dit „acid deficit” voor en tijdens de behandeling meerdere malen bepaald, doch leverbehandeling bleek geen enkelen invloed op dit „acid deficit” uit te oefenen.

Op grond van deze waarnemingen van Connerly en Jolliffe en het feit, dat zelfs maanden lange intramusculaire injecties van leverextract (geval XXXII en XXXIII) geen verbetering van de maagsecretie bracht, mag men m.i. een therapeutischen invloed van de levertherapie daarop niet aannemen.

Na deze bespreking van de resultaten der parenteraal toegediende levertherapie keeren wij terug naar het bezwaar, door Naegeli tegen de deficientie-theorie naar voren gebracht.

In het kort was het deze, dat de levertherapie de funiculaire myelose, de achylia gastrica zoowel als de glossitis onbeïnvloed liet.

Uit de door mij beschreven gevallen, meen ik te mogen besluiten, dat leverextract, mits parenteraal toegediend, wel degelijk de funiculaire myelose en glossitis beïnvloedt.

Zelfs meen ik uit deze gevallen de conclusie te mogen trekken, dat de verbetering in het bloedbeeld, indien men let op den kleur-index, in meerdere gevallen niet zoo veel sneller plaats grijpt dan de verbetering in de symptomen der myelose.

Men krijgt den indruk, dat in het eene geval het bloedbeeld zich sneller herstelt, terwijl in een ander geval daarentegen de strengsymptomen het eerst verdwijnen.

Het eenige wat van de bezwaren van Naegeli blijft, is de onmogelijkheid van beïnvloeding van de achylia gastrica door lever. Dit argument, tegen de deficientie-theorie aangevoerd, is m.i. juist een sterk bewijs voor de theorie van Castle, Townsend en Heath. Deze toch nemen aan, dat de oorzaak van Biermer's anaemie gelegen is in een stoornis in de maagfunctie. De levertherapie neemt volgens hen ook niet de oorzaak weg, doch voorkomt slechts de gevolgen van deze functiestoornis.

Dit komt overeen met hetgeen de praktijk ons leert. Het is toch reeds lang bekend, dat een lijder aan anaemia perniciosa voortdurend lever moest gebruiken, om zich tegen een rechute te vrijwaren.

Ik meen dan ook, dat Castle en zijn medewerkers gelijk hebben,

indien zij de oorzaak van *Biermer's anaemie* zoeken in een *primaire maagstoornis*. Hoe deze maagaandoening ontstaat is echter nog niet bewezen.

Als aetiologisch moment voor de *achylia gastrica* nam F a b e r een gastritis aan. Hij bewees, dat in het overgrootste deel van de magen van lijders aan *anaemia perniciosa* teekenen van gastritis waren aan te toonen.

Hiertegenover plaatsten M a r t i u s, W e i n b e r g, H u r s t e. a. hun constitutioneele theorie. De voorstanders hiervan beroepen zich op het vaak ontbreken van een aetiologisch moment voor een gastritis en op het lange bestaan van de achylie, zonder dat er maagbezwaren optraden. Voornamelijk vinden ze echter steun voor hun theorie in het familiair optreden van *anaemia perniciosa*, maar vooral ook in het veelvuldig voorkomen van achloorhydrie in de familie van lijders aan *anaemia perniciosa* (W e i n b e r g, H u r s t, C o n n e r.)

G r a m veronderstelt, dat de *achylia gastrica* ontstaat uit een gastritis, maar ook hij kent aan hereditet een groote beteekenis toe.

Het aannemen van een gestoorde maagfunctie als de oorzaak van de ziekte van *Biermer*, doet onmiddellijk de vraag rijzen: Kan de maagfunctie, indien er reeds een achylie is, therapeutisch nog beïnvloed worden? Men mag wel aannemen, dat een reeds lang bestaande *achylia gastrica* niet meer beïnvloed kan worden. In een beginnende *achylia gastrica* is misschien nog wel een verandering ten goede te brengen.

H u r s t en E g g l e s t o n raden hiervoor als therapie aan het verwijderen van infectiehaarden, onthouding van prikkelende dranken en spijsen, niet te snel eten, het voedsel niet te warm of te koud gebruiken en het verstrekken van zoutzuur. Volgens H u r s t zou in enkele gevallen ook maagspoelen met waterstof-superoxyde-oplossing nut af kunnen werpen.

Een vroegtijdige herkenning van achloorhydrie en *achylia gastrica* wordt dus zeer belangrijk. De vroegsymptomen van achloorhydrie en achylie zooals diarrhoe, dyspeptische bezwaren, tongpijnen en trophische stoornissen zullen daarom meer dan tot nu toe de aanleiding moeten worden, dat een maagfunctieonderzoek verricht wordt.

Dat ook trophische stoornissen bij anaemia perniciosa voorkomen, blijkt wel uit de gevallen XXVII, XXIX en het geval vermeld als noot op blz. 143, waar respectievelijk koilonychie, slikbezwaren en mondhoekfissuren werden aangetroffen.

Andere aandoeningen, die hetzelfde bloedbeeld als de ziekte van Addison-Biermer geven.

Het bloedbeeld van de ziekte van Addison-Biermer kan ook, zooals in den aanvang van dit hoofdstuk reeds werd besproken, voorkomen bij bothriocephalus anaemie, graviditeitsanaemie en lues. De meeste kenners van de spruw vermelden, dat men dit bloedbeeld eveneens bij lijders aan spruw kan waarnemen. Ik was in de gelegenheid *eenige gevallen van spruw met een hyperchroom bloedbeeld* te observeeren. Een daarvan werd onder de gevallen beschreven.

Bij de onder XXXV beschreven patiënte werd de diagnose „spruw” gesteld op grond van de vetdiarrhoe, die naar geen enkele therapie voldoende luisterde, de tongpijnen, de glossitis en de sterke vermagering met de meteoristische opzetting van den buik. In dit geval werd ook een hyperchroom bloedbeeld gevonden. Niet alleen droeg het bloed een hyperchroom karakter, doch het vertoonde het volledige beeld van de anaemie perniciosa.

De verhoogde kleurindex, de leucopenie met de relatieve lymphocytose, de verhoogde haemolyse, de fundusafwijking, zoowel als de tong-symptomen waren aanwezig. Naast deze zeer belangrijke verschijnselen der anaemia perniciosa was ook het symptoom, dat pathognomonisch voor deze anaemie is, aanwezig, n.l. de megaloblast. De diagnose moet dus volgens Naegeli, wat het bloedbeeld betreft, met zekerheid op anaemia perniciosa worden gesteld. Het verschil met de ziekte van Biermer-Addison wordt in dit geval gevormd door de vetdiarrhoe en het ontbreken van achylia gastrica. Wel is de maagfunctie sterk gestoord, doch achylia gastrica werd in het verloop van dit geval geen enkele maal gevonden.

Naegeli meent nog in den nieuwsten druk van zijn bekend boek, dat het bloedbeeld bij spruw gekenmerkt zou zijn door een macrocytose en niet door een megalocytose. Uit het boven beschreven geval blijkt wel duidelijk, dat een volledig pernicious

bloedbeeld bij spruw aanwezig kan zijn, zooals reeds door Schilling-Torgau, Elders, Schüffner, Snijders, Krjuhoff¹⁾ e.a. beschreven was.

Wel zou aangenomen kunnen worden, dat in het bovenstaande geval Biermer's anaemie deze darmstoornis bij toeval complieerde. Een kleurindex hooger dan 1.3, wat volgens K o o l e m a n s B e y n e n zelden bij spruw voorkomt, zou aanleiding tot deze veronderstelling kunnen zijn. Deze toevallige combinatie is echter met zekerheid uit te sluiten. De therapie bij uitnemendheid voor spruw n.l. de aardbeien-kuur, die echter geheel onwerkzaam is bij anaemia perniciosa, gaf in dit geval prachtige resultaten. Zooals uit het ziekteverslag blijkt, trad onmiddellijk na het begin van deze kuur verbetering in het bloedbeeld op. Ook blijkt uit het verslag, dat het hyperchroom karakter van het bloedbeeld, evenals bij Biermer's anaemie, nog lang aanwezig blijft om geleidelijk tot een lagere kleurindex te dalen.

Wat de therapie betreft, moet ik nog een enkele nadere verklaring geven. Tijdens de behandeling van dit geval waren wij nog niet in het bezit van een inspuikbaar leverpraeparaat. Wel werd een poging met ventraemon per os gedaan, maar daar patiënte slechts weinig gebruikte en spoedig ging braken, konden geen groote hoeveelheden gegeven worden.

De invloed van lever of leverextract op de anaemie bij spruw wordt door meerdere schrijvers nog steeds betwijfeld. (N a e g e l i, M o s c h e o w i t z, T h a y s e n e.a.). De meeste schrijvers zagen echter wel zeer goede gevolgen van levertherapie op de anaemie bij spruw. Reeds Schüffner en Snijders vermeldten dit in 1928. Door vele anderen is dit bevestigd, o.a. door A s h f o r d en door P o r t e r, die mede in zijn publicatie de goede resultaten door B l o o m f i e l d and W y c k h o f f aanhaalt. Merkwaardig is de mededeeling van K o o l e m a n s B e y n e n, dat de therapie van spruw bij de inwoners van Ceylon reeds eeuwenlang uit lever bestond. Zelf was ik ook in de gelegenheid den grooten invloed van de levertherapie op het bloedbeeld bij spruw te kunnen constateeren.

Dit betrof een patiënt van Prof. K u e n e n, bij wien de diagnose spruw gesteld werd. Deze patiënt werd met intramusculaire in-

¹⁾ Geciteerd naar Schüffner en Snijders.

jecties van pernaemon behandeld. Op verschillende data werd het bloed onderzocht.

Hieronder moge het resultaat volgen:

12/X '31. Hg: 44; Er: 1.500.000; Le: 2750; Ret: 1.5 %; K.I. 1.83; thromboeyten 240.000.

Eos: 1 %; St.k: 5 %; Sg.k: 28 %; Ly: 62 %; Gr.m: 4 %.

Anisocytose, poikilocytose, geen kernhoudende roode bloedlichaampjes.

16/X. '31. Ret: 1.4 %; 10 cm³. pernaemon intramusculair.

19/X. '31. „ 4.3 %; 5 cm³. „ „

21/X. '31. „ 11.1 %; Hg. 52; Er. 1.600.000; Le. 4700.

22/X. '31. „ 13 %.

23/X. '31. „ 11.7 %; 5 cm³. pernaemon intramusculair.

26/X. '31. „ 3.7 %.

29/X. '31. „ 3 %; 5 cm³. „ „

2/XI. '31. „ 1.6 %; Hg. 61; Er. 2.940.000; Le. 4700;

K.I. 1.3.

13/XI. '31. Ret. 0.9 %; Hg. 70; Er. 3.590.000; Le. 6100;

K.I. 1.2.

30/XI. '31. Ret. 0.2 %.

Half November werd overgegaan tot verstreking van leverextract per os. Patiënt kreeg dagelijks 3 ampullen leverextract pernaemon, het equivalent van 300 g. lever. Onder deze behandeling kwamen de klachten over gebrek aan eetlust en „slapte” terug. Een bloedonderzoek leverde het volgende op:

15/XII. '31. Hg. 56; Er. 2.560.000; Le. 3650; K.I. 1.4.

De levertherapie per os werd gestaakt en wederom werd overgegaan tot intramusculaire injecties van pernaemon.

Onmiddellijk reageerde het bloedbeeld weer hierop.

28/XII. '31. Hg. 67; Er. 3.000.000; K.I. 1.4.

De intramusculaire injecties hadden mede een zeer goeden invloed op het algemeen welzijn van den patiënt. De eetlust verbeterde aanmerkelijk en patiënt voelde zich opgewekter.

Wat de spruw betreft, deze was hardnekkig. Ondanks een streng dieet kwamen nog meerdere aanvallen van diarrhoe voor.

In dit geval volgde dus na parenterale toediening van lever-

extract snelle verbetering in het bloedbeeld, terwijl de spruw zelf geen verandering onderging. Nadat de intramusculaire injecties waren gestaakt, daalde het haemoglobinegehalte in 1½ maand ondanks leverextract per os (aequivalent van 300 g. lever per dag) van 70 tot 56 S. Pernaemoninjecties brachten onmiddellijk weer verbetering in het bloedbeeld.

In dit geval komt de invloed van de wijze van toediening van het extract wel sterk tot uiting. Enkele intramusculaire injecties gaven toch een groote verbetering, terwijl voortdurend gebruik van het extract van 300 g. lever per os geen enkel resultaat opleverde. Hieruit moet men m.i. wel tot een slechte resorptie in den darm besluiten.

Ook bij anaemia perniciosa zijn z.g. lever-resistente gevallen bekend, die echter op intramusculaire of intraveneuse toediening van leverextract uitstekend reageerden. In die gevallen leveren zéér groote hoeveelheden lever per os ook goede resultaten op. Het onderscheid tussehen de beide wijzen van toediening zal bij spruw waarschijnlijk belangrijk grooter zijn dan bij anaemia perniciosa. De snelle passage van het voedsel door den darm bij spruw maakt de opname-mogelijkheid zoo veel kleiner.

Een treffend voorbeeld van de resorptie-stoornis bij spruw is het volgende geval.

Heer X. wordt vanuit Indië naar Holland gezonden met diarrhoe en een pernicious bloedbeeld. De therapie gedurende de reis bestond uit dieet en 3 maal daags innemen van het extract van 100 g. lever. Ondanks het feit, dat deze dosis verhoogd werd tot het aequivalent van 500 g. lever per dag, bleef de patiënt sterk achteruitgaan. De toestand werd zoo, dat voor het leven gevreesd werd. Nadat de hoeveelheid extract tot 10 ampullen was opgevoerd, dus tot het aequivalent van 1 kg. lever, trad snelle en blijvende verbetering in het bloedbeeld op.

Op de typische anamnese, de diarrhoe in de morgenuren en het chronisch verloop van deze diarrhoe, de tongklachten en de vetontlasting, werd de diagnose door Prof. K u e n e n op spruw gesteld. Bij aankomst in Holland had patiënt nog een pernicious bloedbeeld, megaloblasten werden echter geen enkel maal waargenomen.

Zooals in het geval XXXV beschreven is, bleef na de verbetering van de spruw ondanks de verdwijning van de anaemie het hyperchroom karakter van het bloedbeeld nog lang bewaard. Maar ook in gevallen van chronische spruw zonder anaemie kan men meerdere malen een hyperchroom bloedbeeld vinden. Maanden lang, waarschijnlijk nog langer, kan deze afwijking in het bloed aanwezig zijn, zonder dat er symptomen van haemolyse optreden. Zoo werd o. a. bij een lijder aan spruw in September een haemoglobinegehalte en een erythrocytengetal gevonden van respectievelijk 92 S. en 4.900.000 erythrocyten. In Februari van het volgende jaar bedroegen deze getallen 88 S. en 4.300.000 erythrocyten. In September was de kleurindex dus 1.17, terwijl deze in Februari 1.28 bedroeg. De urobiline-reactie in de urine was in September negatief, in Februari werd echter een zeer lichte urobilinurie gevonden. Patiënt werd steeds met een spruw-dieet behandeld, waarbij geen lever of maagpraeparaten waren voorgeschreven. De algemeene toestand van patiënt ging goed vooruit, de laatste maanden was hij 3 kg. aangekomen.

Het merkwaardig verschijnsel, dat moeheid, duizeligheid enz. de anaemie lang vooraf kunnen gaan, zooals reeds bij de ziekte van Biermer beschreven, bleek ook in dit geval duidelijk aanwezig. Deze patiënt had n.l. bovengenoemde klachten reeds geruimen tijd, terwijl het haemoglobinegehalte nog boven de normale waarde was en de goede algemeene toestand uitputting als reden van deze klachten uitsloot.

Zooals op blz. 133 reeds vermeld, beschreven Naegeli en Weinberg, dat bij de anaemia perniciosa een „Frühstadium” aanwezig kan zijn. Waar bovenbeschreven feiten bij spruw in dezelfde richting wijzen, is de veronderstelling m.i. niet te gewaagd om dit voor de anaemie bij spruw ook aan te nemen. Het eenige alinea's hooger vermeld geval verkeerde bij het eerste onderzoek nog in het stadium van het niet anaemisch hyperchroom bloedbeeld, terwijl bij hem bij het tweede onderzoek waarschijnlijk reeds het haemolytisch stadium van de anaemia perniciosa was ingetreden. Bij spruw zijn de verhoudingen echter weer anders, dan bij de ziekte van Biermer. Waar deze laatste vóór de leverbehandeling een practisch ongeneeslijke ziekte was, moest

een dergelijk „Frühstadium” onherroepelijk tot anaemia perniciosa leiden. Dit behoeft bij spruw niet het geval te zijn. Waar het pernicieus bloedbeeld bij spruw door dieet te genezen is, kan ook reeds in het praehaemolytische stadium deze genezing intreden. De verhoogde kleurindex kan dus weer tot de norm dalen voordat er sprake is geweest van een eigenlijke perniciosa.

Zooals ik boven reeds schreef kan een volledig ontwikkeld „perniciosa” bloedbeeld bij spruw voorkomen. De overeenkomst met het bloedbeeld bij de ziekte van Biermer wordt volmaakt, doordat bij beide verbetering optreedt door levertherapie. Een verschil is echter, dat bij spruw ook verbetering in het bloedbeeld volgt, indien men door dieet de darmfunctie doet verbeteren.

Ofschoon wij dus moeten besluiten tot absolute gelijkheid van het bloedbeeld, moet daarnaast aangenomen worden, dat de aetiologie van de ziekte van Biermer en van het „perniciosa” bloedbeeld bij spruw verschillend is.

Waar Naegeli anaemia perniciosa een symptomen-complex noemt, dat voorkomt bij de anaemie van Biermer en kan voorkomen bij lues, zwangerschap en bothriocephalus anaemie, lijkt mij geen steekhoudende reden aanwezig om de hyperchrome spruw-anaemie niet tot dit symptomen-complex te rekenen. Uitdrukkelijk zegt hij toch, dat de verschillende door hem genoemde soorten van anaemia perniciosa allen aetiologisch verschillend zijn.

Naegeli rekent de spruw niet tot de anaemia perniciosa en wel op de volgende gronden.

Slechts de zwaarst anaemische en kachectische toestanden bij spruw zouden gelijkenis vertoonen met anaemia perniciosa. Doch vooral het ontbreken van spinale symptomen en van achylia gastrica, het therapeutisch effect van dieet en de onwerkzaamheid van lever, doen hem daartoe besluiten.

Zooals ik boven reeds schreef, is het eerste argument niet juist te noemen. Er bestaat een volkomen gelijkenis tusschen beide bloedbeelden, zoowel in het haemolytische stadium als waarschijnlijk ook in het hyperchrome „Frühstadium”.

Of zenuwafwijkingen voorkomen mag m.i. niet maar zonder meer ontkennend worden beantwoord. V. d. Scheer schreef reeds in 1914, dat hij bij spruwlijders paraesthesieën had waar-

genomen, die bij verbetering van de spruw verdwenen. Elders beschreef een geval van spruw met ataxie en anaesthesie. K o o l e m a n s B e y n e n zag in 2 gevallen van spruw met het bloedbeeld der anaemia perniciosa paraesthesieën en hypaesthesie. H e s s T h a y s e n nam zelfs een positieve B a b i n s k y-reflex en sterke loopstoornissen waar bij twee patiënten, lijdend aan spruw. Deze symptomen van myelose verdwenen bij de genezing van de spruw. Waarom N a e g e l i zich in dit geval op het ontbreken van de achylia gastrica beroept, terwijl deze bij 50 % der gevallen van bothriocephalus-anaemie ook ontbreekt, is niet duidelijk.

De geringe resultaten der levertherapie zijn, zooals we reeds beschreven, eveneens niet juist te noemen. *Naar mijn meening zal men de hyperchrome anaemie bij spruw wel degelijk ook tot het symptomen-complex der anaemia perniciosa moeten rekenen.*

Bij de bespreking van de anaemia perniciosa in het algemeen kwam ik tot de conclusie, dat de deficientietheorie na de proeven van C a s t l e en zijn medewerkers wel bewezen mocht worden geacht. Bij lijders aan de ziekte van B i e r m e r zouden de stoffen, noodig voor den opbouw der erythrocyten niet in de maag gevormd worden. Voor spruw is het echter moeilijk een dergelijke reden aan te nemen. Een groot gedeelte van de lijders aan spruw vertoonen n.l. geen enkel ander teeken van gestoorde maagsecretie.

Bij deze ziekte bestaat echter wel een belangrijke stoornis in de resorptie, voornamelijk in de resorptie van de vetten (v. d. S c h e e r e. a.). De resorptie van de eiwitten zou het minst gestoord zijn. Dat er een stoornis in de resorptie moet zijn blijkt ook wel uit de groote hoeveelheden lever, die men moet geven voordat het pernicious bloedbeeld bij spruw hierop reageert. Het meest waarschijnlijk zou zijn, dat bij spruw wel de stoffen, noodig voor den opbouw der erythrocyten gevormd worden, doch onvoldoende geresorbeerd kunnen worden.

Misschien speelt de snelle passage van het voedsel door de maag, die zoo vaak bij lijders aan spruw wordt waargenomen, ook een rol?

Dat een stoornis in den darm het typische ziektebeeld van de anaemia perniciosa ten gevolge kan hebben is niet vreemd sedert bekend is, dat bij stricturen van den darm een dergelijke anaemie kan ontstaan, (M e u l e n g r a c h t, S c h o t t m ü l l e r, S t r a n-

dell e. a.). Ook bij de bithriocephalus anaemie is de oorzaak in den darm gelegen. Om echter te bewijzen, dat de maag bij spruwlijders normaal functioneert, zouden de proeven van Castle met maagsap van die lijders herhaald moeten worden.

Heath heeft reeds éénmaal een dergelijke proef genomen, bij een chronisch geval van spruw, waarbij èn zoutzuur in de maag èn het bloedbeeld van de anaemia perniciosa aanwezig waren. Het bleek hem dat het maagsecreet van dezen spruwlijder zich op dezelfde wijze gedroeg als het maagsap van de lijders aan anaemia perniciosa. Hij kwam dus juist tot het tegenovergestelde resultaat, dan we hadden verwacht.

Alvorens echter een conclusie hieruit te trekken, moet het resultaat van meerdere van dergelijke onderzoeken worden afgewacht.

Bothriocephalus anaemie nòch een pernicious bloedbeeld bij lues werd door mij ooit waargenomen en slechts eenmaal in Buitenzorg heb ik een *graviditeits anaemia perniciosa* gezien. Deze patiënte voelde zich eenige weken na de geboorte van haar eerste kindje zeer slap en moe. Ze had toen ook veel last van braken. Ondanks allerlei therapie, geraakte ze snel in een toestand van uitputting, totdat plotseling een remissie intrad.

Na twee jaren volgde een tweede bevalling. De laatste maand van deze zwangerschap voelde zij zich reeds moe. Ongeveer een week voor de bevalling kreeg patiënte koorts, die ook na de bevalling nog eenigen tijd aanhield. De moeheid nam daarna meer toe, duizeligheid, hoofdpijnen en hartkloppingen voegden zich daarbij. Haar kleur werd geelbleek. Toen kreeg ik patiënte onder behandeling. Bij bloedonderzoek werd een hyperchrome anaemie gevonden, tevens waren in het bloedbeeld megaloblasten aanwezig. De diagnose moest dus op anaemia perniciosa gesteld worden. Nu was het zeer waarschijnlijk, dat patiënte reeds na de eerste bevalling een aanval van anaemia perniciosa had doorgemaakt. Door sterk braken was het onmogelijk, voldoende leverextract per os toe te voeren. Ook clysmata met oplossingen van leverextract werden door de bestaande diarrhoe niet ingehouden. Onder snelle achteruitgang van het bloedbeeld volgde de exitus.

Deze patiënte bracht dus na haar eersten aanval nog twee jaren in volle gezondheid door, terwijl een nieuwe zwangerschap tot een zwaarder en aanval met letale afloop voerde.

Merkwaardig in dit geval is nog, dat volgens mededeeling van de moeder de vader van deze overleden vrouw eveneens aan anaemia perniciosa zou zijn overleden. Waar dit reeds geruimen tijd geleden was en het in een ander land gebeurde, kon geen bevestiging hiervan worden verkregen.

Alvorens van het onderwerp anaemia perniciosa af te stappen, wil ik nog de therapie voor deze anaemie in het algemeen behandelen.

Therapie.

Sinds Minot en Murphy voor anaemia perniciosa de behandeling met lever invoerden, zijn de oude middelen, de arsenicumpraeparaten, geheel verlaten. In het begin had de levertherapie echter nog dit nadeel, dat lever in rauwen toestand moest worden gebruikt. Daarbij moest men hiervan, om het gewenschte therapeutisch effect te verkrijgen, groote doses nemen, n.l. dagelijks 200 à 300 g. Dit leverde echter meerdere malen groote bezwaren op. Deze kon men geheel ondervangen, toen het gelukte leverextract te bereiden, dat hetzelfde therapeutisch vermogen ten opzichte van het bloedbeeld bezit. Spoedig daarna werd ontdekt, dat gedroogde varkensmaag een zelfden invloed op het bloedbeeld van anemia perniciosa uitoefende, als lever en leverextract. De laatste therapeutische vondst op dit gebied is het leverextract, dat parenteraal kan worden toegediend.

Wij beschikken dus tegenwoordig over vier belangrijke middelen om de anaemia perniciosa te bestrijden, n.l. lever, leverextract voor oraal gebruik, gedroogde varkensmaag en het inspuikbaar leverextract.

Nu is de vraag, of deze middelen willekeurig door elkaar gebruikt kunnen worden, of dat het gebruik van ieder zijn eigen indicaties heeft.

Ik zou deze als volgt willen beantwoorden.

Indien geen symptomen van een strengaandoening aanwezig zijn,

kan men in hoofdzaak volstaan met de behandeling met leverextract per os of met maagpraeparaat. Hier moet echter een voorbehoud worden gemaakt voor die gevallen, waarbij braken de opname van deze praeparaten verhindert. Dan is behandeling met het injectieerbaar extract aangewezen, totdat het braken heeft opgehouden.

Ook in ernstige gevallen, waarbij niet de minste risico geloopt mag worden, is het beter de behandeling in te leiden met eenige intraveneuse of intramusculaire injecties. Zoodra de reticulocyten-uitstorting in het bloed optreedt, kan men echter overgaan op de therapie met leverextract per os.

Ik bezit zelf slechts ervaring met de praeparaten pernaemon, ventraemon en het pernaemon voor parenteraal gebruik.

De hoeveelheden pernaemon en ventraemon, waarmee men gewoonlijk de verbetering in het bloedbeeld bereikt, zijn respectievelijk 3 buisjes (het equivalent van 300 g. lever) en 3 tot 6 lepels van het maagpoeder daags.

Er zijn echter ook gevallen beschreven, waarbij met deze doses niet het gewenschte resultaat werd verkregen. Verhooging van de doses geeft dan meestal wel succes.

Voor zoover onze kennis nu gaat, moet men met deze doses voortdurend doorgaan, in elk geval tot een kleurindex van 1 bereikt is. Het doel is nu deze index op 1 te houden. (Beebe en Lewis).

Het oraal gegeven leverextract en het maagpraeparaat hebben een uitstekenden invloed op het bloedbeeld, doch schieten te kort bij de behandeling van de strengsymptomen.

De funiculaire myelose wordt het best bestreden door het leverextract, dat parenteraal toegediend wordt. Bij duidelijke symptomen van deze strengaandoening is een behandeling met een inspuikbaar extract aangewezen.

De meest bekende extracten zijn *pernaemon* en *campolon*. Zelf heb ik slechts ervaring met het praeparaat pernaemon.

Dit laatste praeparaat kan zoowel intraveneus als intramusculair toegediend worden, terwijl campolon, voor zoover mij bekend, slechts intramusculair toegepast kan worden.

Bij de eerste patiënten, met het inspuikbaar leverextract behandeld, werd de intraveneuse wijze van toediening gekozen. Bij

deze behandeling moet men zorg dragen, het extract (5 of 10 cm³.) pernaemon met 150 à 200 cm³. physiologische zoutsolutie te mengen, terwijl het inspuiten in de vene zeer langzaam moet plaats hebben. De bezwaren, hieraan verbonden, zijn dat de patiënten daarna meermalen een koude rilling en temperatuursverhooging krijgen.

Daar mij bleek, dat de intramusculaire wijze van toediening dezelfde resultaten gaf en deze methode niet zoo tijdroovend is (het extract behoeft niet vermengd te worden) werd den laatsten tijd slechts gebruik gemaakt van intramusculaire injecties. De ervaring met deze methode is over het algemeen nog te klein om nu reeds met zekerheid te kunnen vaststellen, hoe groot de dosis per injectie moet zijn en hoe lang de tijd tusschen de opeenvolgende injecties mag zijn.

G ä n s s l e n geeft dagelijks een dosis van 2 cm³. campolon om later de tijden tusschen de injecties te vergrooten. Ik zag zeer goede resultaten van een behandeling, waarbij 2 maal per week 5 cm³. of 1 maal per week 10 cm³. pernaemon werd gegeven. Hiermede werden ook bij reeds vergevorderde strengaandoeningen goede resultaten bereikt.

De duur van deze behandeling is geheel afhankelijk van den ernst der aandoening. Men moet deze therapie zoolang doorzetten tot alle symptomen verdwenen zijn. Of men dit resultaat bereiken zal, is nooit vooraf met zekerheid te zeggen. Men zij echter voorzichtig, met te spoedig de hoop op volledig herstel op te geven. Uit meerdere van de door mij beschreven gevallen blijkt, dat verschillende symptomen hardnekkig weerstand aan de therapie kunnen bieden, doch bij doorgezette behandeling toch langzaam verminderen.

Een behandelingsduur van 6 maanden tot een jaar zal bij vergevorderde gevallen van strengaandoening dan ook regel zijn.

Nu rest nog de therapie met lever zelve.

Na het verschijnen van de verschillende extracten heeft deze behandelingswijze veel van haar oorspronkelijke waarde verloren. Naar mijn meening voorloopig nog ten onrechte. Inderdaad leverde de therapie met rauwe lever groote bezwaren op. Lever op andere wijze bereid geeft echter ook goede resultaten. Nu schijnt bij dagelijks gebruik van groote hoeveelheden gekookte of gebakken

lever bij de patiënten hiertegen spoedig een tegenzin te ontstaan. Om deze reden en omdat het leverextract en maagpraeparaat gemakkelijker te verkrijgen zijn, worden tegenwoordig de lijders aan anaemia perniciosa vaak alleen met deze praeparaten behandeld. Hieraan zijn echter ook gevaren verbonden. Zooals wij boven beschreven, wordt namelijk door deze praeparaten geen enkele therapeutische invloed op de strengaandoening uitgeoefend.

Deze praeparaten behoeden den patiënt in het geheel niet tegen het ontstaan van de strengaandoening. Waar lever wel therapeutische waarde heeft voor de funiculaire myelose, mag men aannemen, dat lever het ontstaan daarvan wel kan voorkomen. Daarom moet m. i. elken lijder aan anaemia perniciosa, ook al zijn er geen verschijnselen van een strengaandoening aanwezig, naast leveren/of maagpraeparaten het gebruik van lever in welken vorm ook, worden aangeraden.

Wanneer door de therapie een normaal bloedbeeld is verkregen, hoe moet dan verder de behandeling plaats hebben? In de literatuur wordt steeds aangegeven, dat zoowel het leverextract als het maagpraeparaat bij voortduren gebruikt moeten worden, ten einde recidiven te voorkomen. Daartegenover vindt men echter gevallen vermeld, waar geen enkele therapie werd toegepast en zich na 6 maanden, en langer nog, geen recidive voordeed (G ä n s s l e n).

De behoefte aan leverextract of maagpraeparaat is individueel. Men is er echter zoo goed als zeker van, dat men den patiënt behoedt voor een recidive, indien men hem dagelijks 2 à 3 lepels ventraemon of 2 à 3 buisjes pernaemon laat gebruiken. In alle gevallen is dit echter niet noodig. Waar wij in het pernaemon voor parenteraal gebruik een middel gevonden hebben, dat in alle gevallen te gebruiken is, meen ik, dat men niet meer zoo angstvallig hoeft vast te houden aan zulke groote doses voor de nabehandeling. Indien men zich aan die groote doses niet houdt, moet men de patiënten wel zeer op het hart drukken, dat zij zich bij de eerste verschijnselen van een recidive, zooals o. a. moeheid, weer onmiddellijk onder behandeling moeten stellen.

Eenige patiënten werden door mij op een nabehandeling gesteld, waarbij zij slechts in de 14 dagen gedurende 2 dagen achtereen 4 lepels ventraemon per dag gebruikten. Een à tweemaal per

maand werd echter bij hen een volledig bloedonderzoek verricht, zoodat een dreigende recidive steeds bemerkt moest worden.

Het geval no. XXXIV op deze wijze behandeld, is nu reeds 7 maanden vrij van alle klachten en het bloedbeeld blijft normaal.

Ik meen dan ook de behandeling van anaemia perniciosa zonder strengsymptomen als volgt te mogen opstellen.

De eerste maanden dagelijks groote doses lever of maagpraeparaten, waarbij een dieet verstrekt moet worden, waarin lever een belangrijk bestanddeel vormt.

Is het bloedbeeld normaal geworden, dan kunnen therapievrije dagen worden ingeschakeld. Dit aantal dagen kan geleidelijk worden uitgebreid, zoodat bijv. tenslotte slechts 2 dagen per week een der praeparaten wordt gebruikt.

Wanneer deze behandelingswijze wordt toegepast onder controle van den medicus, geloof ik niet, dat er eenig bezwaar aan verbonden is.

HOOFDSTUK IV.

PATHOGENESE DER VERSCHIJNSELEN BIJ BEIDE ZIEKTEBEELDEN BEHOUDENS DE ANAEMIE.

In het vorige hoofdstuk heb ik erop gewezen, dat N a e g e l i de anaemia perniciosa als een symptomen-complex beschouwt, waarvan de hoofdsymptomen gevormd worden door de specifieke verandering in het bloedbeeld, de strengaandoening en de veranderingen in den tractus intestinalis. Als oorzaak van deze gezamenlijke afwijkingen neemt hij een hypothetisch toxine aan.

Deze hypothese werd door mij bestreden op grond van het feit, dat alle symptomen, behalve de achylia gastrica, met levertherapie te genezen zijn. Dit is, zooals ik reeds schreef, in overeenstemming met hetgeen C a s t l e bewees, n.l. dat de oorzaak der anaemia perniciosa in een gestoorde maagfunctie zou zijn gelegen.

Op de meening van N a e g e l i, dat de spinale symptomen een deel uitmaken van het ziektebeeld der anaemia perniciosa, wil ik nu terugkomen.

Inderdaad worden de symptomen van een funiculaire myelose zeer veelvuldig (volgens W o l t m a n zelfs in 86 % der gevallen) bij anaemia perniciosa waargenomen. Er bestaat echter geen direct verband tusschen de aandoening van het ruggemerg en de anaemie. H u r s t, S c h a u m a n en S a l t z m a n, M a t t h e s, A u b e r t i n, S e y d e r h e i m e. a. vermelden, dat de strengsymptomen geruimen tijd de anaemie vooraf kunnen gaan. Daartegenover staan weer tal van gevallen van zeer ernstige anaemia perniciosa, waarbij geen enkel verschijnsel van een strengaandoening wordt waargenomen. De onafhankelijkheid der beide symptomen gaat zoover, dat men meerdere malen de anaemie zag genezen, terwijl de patiënt aan een progressief verloopende strengaandoening

ten gronde ging. Dit doet m.i. reeds twijfel ontstaan aan de juistheid der veronderstelling, dat èn het bloedbeeld èn de myelose door één en hetzelfde agens veroorzaakt zouden worden. Deze twijfel wordt nog versterkt door de resultaten van de therapie met leverextract per os.

Deze laatste therapie, die de verandering in het bloedbeeld geheel doet genezen, heeft zelfs bij toediening van zeer hoge doses extract geen duidelijke invloed op de strengsymptomen. Men ziet onder deze behandeling het proces zich in het ruggemerg zelfs verder uitbreiden; vandaar, dat Schottmüller kon vermelden, dat het aantal lijders aan een strengaandoening en de ernst van de „funikuläre Myelitis” sinds de invoering van de levertherapie *toeneemt*.

De therapie met rauwe en gekookte lever brengt echter wel verbetering in de strengsymptomen (Schilling), terwijl het parenteraal toegediende leverextract zelfs goede resultaten oplevert.

Het vermoeden wordt daardoor gewekt, dat naast de z.g. leverfactor nog een andere stof in lever aanwezig is, die genezend werkt op de strengaandoening.

Ungley komt tot dezelfde veronderstelling op een geheel andere wijze. Hij onderzocht de therapeutische waarde van het gebruik van rauwe hersenen voor de anaemia perniciosa. Evenals lever en nieren bleken ook hersenen het bloedbeeld gunstig te beïnvloeden, doch de werkzaamheid van deze therapie bedroeg slechts $\frac{1}{3}$ van die van lever.

Hij onderzocht eveneens den invloed van deze therapie op de strengaandoening. Daarvoor stelde hij meerdere gevallen van gecombineerde strengaandoening, die reeds zonder succes met lever behandeld waren, op een dieet met rauwe hersenen. De resultaten zouden zeer gunstig zijn, o. a. vermeldt hij belangrijke verbetering in de strengsymptomen bij een geval, waar deze afwijking reeds 14 maanden bestond. Merkwaardig was het echter, dat het bloedbeeld bij deze therapie achteruit ging. Af en toe moest hij zelfs aan deze therapie lever toevoegen om het erythrocytenaantal weer tot het normale te doen stijgen. Volgens dezen schrijver is er te weinig van de z.g. „leverfactor” in hersenen

aanwezig om vermindering van het bloedbeeld te voorkomen. Deze tegenstelling tusschen den gunstigen invloed van deze hersen-therapie op de zenuwafwijkingen en de geringe therapeutische werking daarvan op het bloedbeeld, deed hem de veronderstelling opperen, dat de leverfactor en de factor, die de zenuwafwijkingen zoo gunstig beïnvloedt, niet dezelfde zijn.

Tot nog toe vermeldde ik slechts strengsymptomen bij lijders aan anaemia perniciosa. Meer en meer wordt het echter duidelijk, dat deze strengaandoening niet alleen voorkomt bij anaemia perniciosa. *Henneberg* (naar *Naegeli*), *Hurst*, *Morawitz* en *Dennecke*, *Warburg* en *Jørgensen*, *Dameshek*, *Sargant*, *Gans* en *Verweij* e. a., vermelden n.l. ook strengaandoeningen in gevallen, waar geen sprake is van anaemia perniciosa, zelfs in gevallen van hypochrome anaemie. Steeds was echter, voor zoover dit na te gaan is, achloorhydrie aanwezig.

Paraesthesieën werden eveneens meerdere malen waargenomen in gevallen van hypochrome gastrogene anaemie (*Kaznelson*, *Davies* en *Mills*).

Uit het bovenstaande volgt m.i., dat het nog zeer twijfelachtig is of men de strengsymptomen als onderdeel van het ziektebeeld anaemia perniciosa mag beschouwen. Men krijgt meer den indruk, dat èn anaemia perniciosa èn strengaandoening afhankelijk zijn van een zelfde oorzaak. Deze oorzaak zou dan gezocht moeten worden in de gestoorde maagfunctie.

Zeer merkwaardig is een publicatie van *Sargant*. Deze kwam tot een therapie met groote doses ijzer op grond van het feit, dat de levertherapie zoo weinig invloed had op de strengsymptomen en op grond van de goede resultaten van groote doses ijzer op de anaemie bij achloorhydrie. Volgens zijn mededeeling zou hij groote successen van deze therapie gezien hebben. Hij vermeldt echter nog slechts vier gevallen.

In al deze gevallen was weder achloorhydrie aanwezig.

In twee gevallen bestond een licht verhoogde kleurindex, terwijl deze in de andere gevallen respectievelijk 1 en 0.4 bedroeg. Of onder deze vier ook gevallen van anaemia perniciosa voorkwamen, is niet met zekerheid vast te stellen.

Dameshek, die strengsymptomen waarnam bij een geval van

hypochrome gastrogene anaemie, zag ook uitstekende resultaten van ijzertherapie.

Ook K a z n e l s o n, D a v i e s en M i l l s roemen het therapeutisch effect van groote doses ijzer op de paraesthesiën bij gevallen van hypochrome gastrogene anaemie.

Indien de waarnemingen van S a r g a n t nader konden worden bevestigd, zou dit een merkwaardig licht werpen op de strengaandoening. Wij zouden dan aan moeten nemen, dat èn lever-extract parenteraal toegediend, èn groote doses ijzer per os gegeven, beide een gunstigen invloed op de strengsymptomen uitoefenden.

Nog eens samenvattend blijkt dus uit het bovenstaande, dat de gecombineerde strengaandoening voor kan komen, zoowel bij anaemia perniciosa als in andere gevallen, waar achloorhydrie aanwezig is, en, dat deze zenuwafwijking zoowel onder invloed van parenterale toediening van lever als onder therapie met groote doses ijzer kan verbeteren.

De vraag is nu, of in alle gevallen de aetiologie van de strengaandoening hetzelfde is, of dat verschillende aetiologische momenten dezelfde gecombineerde strengaandoening kunnen geven. Dus of de aetiologie van de myelose, voorkomend bij anaemia perniciosa, dezelfde is als die van de ruggemergsaandoening in de andere gevallen met achloorhydrie.

Verdere onderzoekingen, zooals S a r g a n t deze deed, zullen dit moeten leeren.

Er zijn echter nog meerdere symptomen bij de anaemia perniciosa en de hypochrome gastrogene anaemie, waarvan de oorzaak nog onverklaard is. Zoo wordt bij anaemia perniciosa meerdere malen een psychose gevonden. W a r b u r g en J ö r g e n s e n zagen nu, dat deze psychose evenals de strengsymptomen geruimen tijd aan de anaemie vooraf konden gaan. Zij vonden echter ook bij lijders aan achloorhydrie meerdere malen psychosen, zonder dat er zich later een anaemia perniciosa ontwikkelde.

Meestal werden gelijktijdig met de psychose ook symptomen van een strengaandoening waargenomen. Deze psychose, gecombineerd met strengsymptomen, zagen zij echter ook in gevallen van hypochrome anaemie met achloorhydrie.

De lijders aan deze psychose, die vaak reeds geruimen tijd in

een zenuwinrichting hadden doorgebracht, genazen onder behandeling met lever en zoutzuur. In één geval kon hij alleen met zoutzuur reeds genezing verkrijgen.

Als eerste symptomen van het door hen waargenomen ziektebeeld vermeldten Warburg en Jörgensen moeheid en lusteloosheid. Deze klachten nemen steeds toe en allengs ontstaat een toestand, waarop meermalen de diagnose neurasthenie werd gesteld. Eerst later volgde dan de psychose.

Deze klacht over moeheid en lusteloosheid is ook ons wel bekend uit de beschrijving van de hypochrome gastrogene anaemie zoowel als van de anaemia perniciosa. Ook daar zagen wij deze klachten meerdere malen langen tijd de anaemie voorafgaan.

Er zijn echter nog meerdere symptomen, die onverklaard zijn gebleven. Zoo de tongbezwaren bij de beide bovengenoemde vormen van anaemie en de trophische stoornissen, zooals kloofjes en nagelafwijkingen.

We kunnen dus zoowel bij anaemia perniciosa, bij hypochrome gastrogene anaemie, als bij achloorhydrie zonder anaemie streng-symptomen, psychosen, tongverschijnselen en trophische stoornissen vinden. De aetiologie van deze afwijkingen is echter nog volkomen onbekend.

Uitgaande van het therapeutisch effect van ijzer op deze stoornissen bij de hypochrome gastrogene anaemie, rijst de vraag, of hier een ijzertekort van de weefsels een reden kan zijn van deze aandoeningen.

Deze vraag moet m. i. ontkennend worden beantwoord. Dit toch is in strijd met het feit, dat deze afwijkingen kunnen voorkomen in gevallen, waar het haemoglobinegehalte normaal was (Kaznelson, Davies) terwijl in die gevallen toch ook ijzertherapie snel verbetering bracht (Kaznelson).

Heeft ijzer dan wellicht nog een andere werking?

Kaznelson zag een goeden invloed van ijzer op de gastro-intestinale verschijnselen met name op de diarrhoe. Hij nam daarom aan, dat het ijzer naast een algemeene werking op het geheele lichaam ook nog een plaatselijke werking op den darm uitoefende.

Reimann en Fritsch konden inderdaad dit laatste aan-

toonen. Zij zagen n.l. dat ferrum oxydatum saccharatum, hoewel dit niet geresorbeerd wordt, toch de darmsymptomen deed verdwijnen.

Zij opperden het denkbeeld, dat het ijzer schadelijke stoffen zooals zwavelwaterstof in den darm zou binden.

Indien deze conclusie inderdaad juist is, dan zou hierop een hypothese te bouwen zijn, waarvan de juistheid door proefnemingen te controleeren is. Deze hypothese zou ik als volgt willen opstellen.

Door de achloorhydrie wordt in den darm een toestand geschapen, waardoor stoffen, benoodigd voor het ruggemerg en andere organen niet geresorbeerd kunnen worden. Bij toevoeging van groote doses ijzer zou deze toestand in den darm dusdanig gewijzigd kunnen worden, dat resorptie wel plaats kan vinden.

Mocht deze hypothese inderdaad juist blijken, dan zouden daarmee vele symptomen verklaard zijn.

HOOFDSTUK V.

EENIGE BIJZONDERE GEVALLEN VAN HYPERCHROME ANAEMIE.

XXXVI. Een jongen, 14 jaar oud, komt in 1931 voor het eerst onder behandeling op de interne afdeling. Uit de voorgeschiedenis zal ik, met het oog op de uitgebreidheid hiervan, slechts dat vermelden, wat m.i. van belang is om een inzicht in dit ziektegeval te verkrijgen. De Afdeling Kindergeneeskunde was zoo vriendelijk ons deze gegevens te verschaffen.

Het patiëntje zou eigenlijk nooit normaal geweest zijn, hij voelde zich nooit flink. De eetlust was altijd slecht. Aan een specifieke ziekte had hij eigenlijk nooit geleden.

In 1926 werd hij voor het eerst geneeskundig behandeld voor een chronische darmaatarrh. De reactie van Pirquet was toen negatief. In de longen waren geen afwijkingen, ook in de urine waren geen afwijkingen.

Het bloed werd destijds tweemaal onderzocht, de resultaten waren:

8/XI '26. Hg. 59; Er. 2.460.000; K.I. 1.5.

9/XI '26. Hg. 65 % (gecorrigeerd); Er. 3.120.000; K.I. $\pm$ 1;
Le. 5100.

Eos. 1 %; St.k. 6 %; Sg.k. 42 %; Ly. 45 %; Gr.m. 6 %.

Een jaar daarna kwam hij weer onder behandeling. Hij was geleidelijk meer moe geworden en er bleeker gaan uitzien. De ontlasting was in dezen tijd normaal.

Behalve kleine gepigmenteerde vlekken over de geheele huid, werd gevonden:

Hg. 38; Er. 1.580.000; K.I. 1.5; Le. 2900.

Bas. 2 %; St.k. 7 %; Sg.k. 26½ %; Ly. 57 %; Gr.m. 7 %; Plasma-cellen ½ %; anisocytose en polychromasie. Op 100 leucocyten werden 3 normoblasten geteld.

De reactie op bloed in de faeces was negatief; de reacties van Wassermann, Kahn en Müller waren allen negatief. Bij herhaald onderzoek werd geen urobiline in de urine gevonden. De fundus oculi was anaemisch, doch vertoonde verder geen afwijking. Herhaling van het bloedonderzoek leverde steeds een hyperchrome anaemie met leucopenie, lichte linksverschuiving en lymphocytose op. Het aantal vitaalkleurbare erythrocyten werd niet verhoogd gevonden.

De lien, vroeger niet voelbaar, werd bij diepe inspiratie even palpabel. Onder behandeling met lever, vigantol en lactas ferrosis kwam het haemoglobine-gehalte op 55 S. en het aantal erythrocyten op 2.890.000.

Na verloop van een half jaar kreeg hij last van neus- en tandvleeschbloedingen en ging hij verder ook onderhuidsche bloedingen aan armen en beenen vertoonen. Bij een maagonderzoek werd na een proefontbijt geen vrij zoutzuur gevonden.

Röntgenologisch was aan de maag geen enkele afwijking te constateeren. De urine vertoonde wederom geen enkele afwijking. Bij bloedonderzoek werd toen gevonden:

Hg. 33; Er. 1.930.000; K.I. 1.07; Le. 5000; Ret. 4 %. Daarbij trad een sterkere verschuiving in het witte bloedbeeld op, zooals uit het volgende blijkt:

Eos. 1 %; Myeloc. 1 %; St.k. 19 %; Sg.k. 20 %; Ly. 55 %; Gr.m. 4 %.

Op elke 100 getelde leucocyten werden 3 normoblasten waargenomen. Megaloblasten noch megalocyten werden gevonden. De ingestelde salvarsan-behandeling bracht geen beterschap. Het patiëntje werd daarna voortdurend met bloedtransfusies behandeld.

De reacties van Wassermann, Kahn en Müller waren wederom negatief.

Het aantal thrombocyten bleek verlaagd en bedroeg bij herhaald onderzoek met de methode van Fonio: 22000—26000. In het witte bloedbeeld was steeds een flinke linksverschuiving en toxische korreling te zien.

De fragilité globulaire was normaal.

De benzidine-reactie in de faeces was negatief.

Op 5. XII. '28 werd milt-exstirpatie verricht.

Het pathologisch -anatomisch onderzoek van de milt leverde het volgende op:

sterke necrobiose en mitose in enkele kiemcentra, geen sterke erythrophagie, fraaie miltsinus, geen „Werlhof”.

Na de milt-exstirpatie steeg het aantal thrombocyten tot 78000.

Hg. 50; Er. 2.590.000; K.I. 1.2; Le. 4900.

68 % der leucocyten was toxisch gekorrelt.

Arsenicum werd nogmaals als therapie toegepast; deze behandelingswijze leverde echter ook geen duidelijk resultaat op.

Na meerdere bloedtransfusies steeg het haemoglobine-gehalte tot 57 S. en het erythrocytengetal tot 3.120.000. Het aantal leucocyten bedroeg toen 9800 en dat der thrombocyten 85000.

Als behandeling werd verder toegepast dagelijks één huisje leverextract en 3 maal 1 gram pulvus ferri reducti.

In 1930 waren de verschillende waarden in het bloed gedaald tot:

Hg. 12; Er. 500.000; K.I. 1.5; Le. 5300; thrombocyten 15000.

Patiënt bleef lijden aan tandvleeschbloedingen en onderhuidsche bloe-

dingen. In het witte bloedbeeld werd voortdurend een flinke linksverschuiving en sterke lymphocytose gevonden.

Na bloedtransfusies was het bloedbeeld als volgt geworden:

Hg. 34 S.; Er. 2.600.000.

In Februari 1931 keerde hij terug met:

Hg. 10; Er. 500.000; K.I. 1.25; Le. 5500; thrombocyten 20.000.

St.k. 15 %; Sg.k. 30 %; Ly. 46 %; Gr.m. 9 %.

De bloedingstijd was sterk verlengd (20 minuten).

Bij een maagonderzoek werd nu zoowel in de nuchtere maag als na proefontbijt vrij zoutzuur gevonden en wel respectievelijk 17.5 en 14 aan zoutzuurwaarden.

Behandeling met bloedtransfusies gaf wederom een verbetering tot een haemoglobine-gehalte van 46 S.

16/VII '31 kwam hij voor de eerste maal op de interne afdeling.

Status praesens. Het is een tenger gebouwde jongetje met het voorkomen van een kind van 8 à 10 jaar. De psyche is goed.

De geheele huid is bruiner dan normaal en vertoont pigmentloze plekjes naast meer pigmenthoudende vlekken.

Op borst, buik, rug en extremiteiten zijn petechieën zichtbaar. Aan de rechter hand ontbreekt het os metacarpale I. De duim is echter wel aanwezig.

Er zijn geen oedemen.

De lichaamslengte bedraagt 1.24 m. en het lichaamsgewicht 23 kg.

Pols: frequentie 120, klein, regulair.

Bloeddruk: maximaal 115, minimaal 45.

Tong: niet atrophisch.

Slijmvliezen: bleek; conjunctivae bulbi: niet icterisch.

Longen: bronchitische geruischen beiderzijds.

Hart: Dit reikt tot 1 cm. buiten de medioclaviculairlijn en rechts tot iets buiten de rechter sternalrand. Aan alle ostia is een systolisch geruisch hoorbaar. De tonen zijn luid.

Lever: niet vergroot.

De reflexen zijn normaal.

Genitaalapparaat: kleine penis, sterk hypoplastische testes.

Urine: geen afwijking.

Hg. 9.5 S.; Er. 375.000; K.I. 1.6; Le. 3750; Thrombocyten 90.000; Ret. 3 %. Verdeling der witte bloedlichaampjes:

Eos. 5 %; Metamyeloc. 3 %; St.k. 14 %; Sg.k. 33 %; Ly. 44 %.

Anisocytose en poikilocytose, vele macrocyten, echter geen megalocyten of megaloblasten. Op elke 100 leucocyten worden 7 normoblasten geteld; veelvuldig worden ook Jolly-lichaampjes waargenomen.

De gemiddelde grootte der erythrocyten, gemeten met het toestel van Pijper, is groter dan normaal. Ook uit onderstaande Price-Jones-curve blijkt duidelijk de vergroting der erythrocyten.

Het patiëntje krijgt één der eerste dagen na binnenkomst op de kliniek een bloedtransfusie van 250 cm³. bloed. Daarna wordt aangevangen met intramusculaire toediening van 2 cm³. leverextract „Organon” om den anderen dag.

Er treden daarna nog wel steeds geringe tandvleeschbloedingen op, echter geen huidbloedingen meer.

24/VII '31. Hg. 10; Ret. 4.8 %.

Naast de intramusculaire leverextract-injecties wordt ook pulvus ferri reducti per os gegeven.

De jongen maakt nog een periostitis door in aansluiting aan een carieuze kies. Een molaire moest verwijderd worden. Een nabloeding kon met adrenaline gestelpt worden.

19/VIII '31. Hg. 13; Er. 400.000; K.I. 2; Le. 6800; Ret. 9.7 %.

20/VIII '31. Hg. 15; Er. 560.000; K.I. 1.7; Le. 6400; Ret. 5.2 %.

Het phenomeen van Rumpell-Leede is negatief.

Voortdurend is de temperatuur subfebriel.

In de urine worden enkele leucocyten gevonden; ook colibacillen zijn daarin aanwezig.

Bij gefractioneerd maagonderzoek blijkt nu een waarde aan vrij zoutzuur van 38 aanwezig te zijn.

De patiënt houdt steeds lichte tandvleeschbloedingen.

27/VIII '31. Hg. 16½; Er. 750.000; K.I. 1.4; Le. 3700.

Waar leverextract-injecties geen duidelijk resultaat opleveren wordt met deze opgehouden. Er wordt nu aangevangen met toediening van interne klierpraeparaten. Driemaal daags wordt hem verstrekt:

gland. thyroidea sicc. pulv. 25 mg.

hypophysis cerebri sicc. pulv. 25 mg.

testis siccata pulv. 100 mg., daarbij krijgt hij groote hoeveelheden beenmerg.

7/IX. '31. Hg. 18; Er. 760.000; K.I. 1.5; Le. 5900.

16/IX. '31. Hg. 18½; Er. 795.000; K.I. 1.45; Le. 3600; Ret. 4.2 %.
Thromboeyten 210.000.

Bloedingstijd 6 minuten. Stollingstijd 4 minuten.

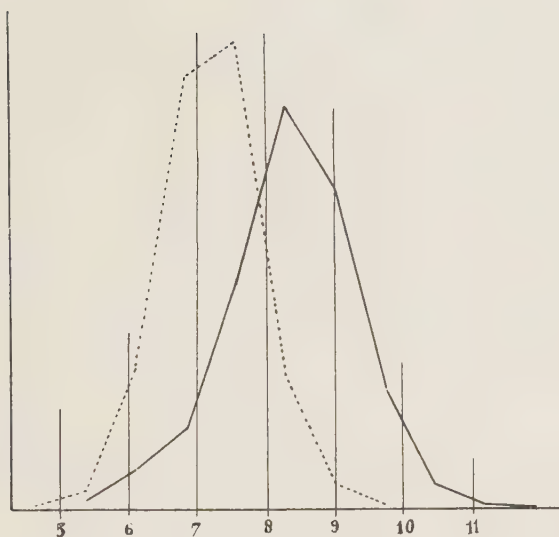
Op 25/IX krijgt hij weer een tandvleeschbloeding, welke met geen der middelen, zooals coaguleen en adrenaline te stelpen is. Daar er na de vele bloedtransfusies geen venae meer te voelen of zichtbaar zijn, kan geen chloretum calcium-injectie worden toegediend. Om die reden moet ook worden afgezien van meerdere bloedtransfusies.

26/IX '31. Hg. 12; Er. 470.000; K.I. 1.6; Le. 5000; Ret. 12 %.
Thromboeyten 200.000.

27/IX '31. Ret. 13.2 %. Patiëntje bloedt nog steeds uit het tandvleesch.

28/IX '31. Hg. 8; Er. 390.000; K.I. 1.3; Le. 7700; Ret. 15.2 %.

29/IX '31. exitus.



————— Price-Jones curve van patiënt onder XXXVI beschreven.
 - - - - - gemiddelde van 3 normale curven.

Uit bovenstaande ziektegeschiedenis blijkt dus, dat in het 10de levensjaar bij dit knaapje voor het eerst een hyperchrome anaemie werd ontdekt. Hoe lang deze reeds bestond, is niet met zekerheid vast te stellen. Uit de voorgeschiedenis en het verdere verloop is het waarschijnlijk, dat deze anaemie reeds langeren tijd aanwezig moet zijn geweest. Alle vormen van therapie zijn beproefd, zoowel lever-, ijzer-, arsenicumtherapie als bloedtransfusie's, zonder echter eenig resultaat op te leveren. Na meerdere bloedtransfusies steeg het haemoglobinegehalte van het bloed zoodanig, dat hij weer naar huis kon gaan, doch de verbetering was steeds van korten duur. Na verloop van eenigen tijd keerde hij telkens weer met een versterkte anaemie terug.

Ook miltextirpatie heeft geen merkbaar goede gevolgen gebracht.

Naast de hyperchrome anaemie bestond meestal een matige leucopenie met sterke lymphocytose en gedurende geruimen tijd tevens een sterke thrombopenie. In den aanvang was er slechts

een lichte linksverschuiving, in de latere stadia was deze echter veel sterker. Hier wil ik er op wijzen, dat de linksverschuiving optrad tegelijk met de hyperfunctie van het beenmerg (reticulocytenverhooging).

Steeds kwamen normoblasten voor, geen enkele maal evenwel werden megaloblasten of megalocyten gevonden. Het aantal vitaalkleurbare erythrocyten was belangrijk verhoogd en bereikte zelfs 15 %.

De bloedingstijd was eerst sterk verlengd (20 minuten); in een latere periode was deze echter nog slechts weinig verlengd (6 minuten).

Het eerste ziektebeeld, waaraan gedacht wordt bij de aanwezigheid van een hyperchrome anaemie, is de anaemia perniciosa. Achylia gastrica zoowel als *elk* teeken van verhoogde haemolyse ontbraken steeds; megaloblasten en megalocyten werden nooit gevonden.

Het klinisch verloop leek meer op dat eener aplastische anaemie, dan op dat van de anaemia perniciosa met haar neiging tot remissies. Bovendien bleef de levertherapie, ook bij parenterale toediening van het extract, zonder resultaat.

Lues was als oorzaak uit te sluiten, daar de reacties van Wassermann, Kahn en Müller voortdurend negatief uitvielen.

Het patiëntje had nog enkele andere merkwaardige afwijkingen. Zoo was zijn huid bruin gepigmenteerd, waartegen pigmentlooze vlekjes sterk afstaken. Daarenboven had hij zeer kleine testes en ontbrak de eerste metacarpale van de rechter hand.

De medicus, die dit patiëntje eerst behandelde, stelde de diagnose op „konstitutionelle infantile perniziosa-ähnliche Anämie (Fancioni) mit Hodenatrophie Pigmentationen und Mikrocephalus”. Onder deze benaming beschrijft Naegeli n.l. een dergelijk beeld in den nieuwsten druk van zijn handboek.

Uit deze diagnose bleek, dat een dergelijk beeld reeds eenige malen eerder was gezien; het bracht echter geen nader inzicht in dit ziektebeeld.

Het viel mij op, dat bij deze progressief verloopende anaemie, waarvoor geen bloeding of haemolyse aansprakelijk was te stellen, reeds zulk een hoog aantal reticulocyten aanwezig was. Van een

aplastische anaemie was hier dus geen sprake. Ook een Morbus Werlhof is hier achteraf wel uit te sluiten.

Veelvuldig kwamen tandvleesch- en neusbloedingen en onderhuidsche bloedingen voor. Deze konden echter niet de oorzaak der anaemie zijn. De anaemie bestond n.l. reeds voordat een bloeding was waargenomen. Ook in tijden, dat het patiëntje niet bloedde, ging het haemoglobinegehalte nauwelijks vooruit. Elke bekende reden voor anaemie was dus uitgesloten.

Het meest op den voorgrond tredend verschijnsel van dit geval was m.i. de tegenstelling tusschen de progressief verloopende anaemie en het groot aantal reticulocyten, het teeken van gezonde beenmergfunctie. Hoe waren deze twee feiten met elkaar in overeenstemming te brengen?

De eenige logische oplossing leek mij om aan te nemen, dat het beenmerg gezond was en normaal functioneerde, doch dat de hoeveelheid goed functioneerend beenmerg te gering was, dus te besluiten tot quantitatief te weinig, doch kwalitatief goed beenmerg.

Daar aangenomen wordt, dat de beenmergfunctie onder invloed staat van de klieren met interne secretie, werden aan het patiëntje testespraeparaten, thyreoidine en hypophysine toegediend, en bovendien nog een groote hoeveelheid beenmerg. De bedoeling hiervan was door meerdere prikkeling van het beenmerg te trachten een grooter gedeelte van het beenmerg weder te activeeren. Ook deze therapie leverde geen resultaat op. Na een zware tandvleeschbloeding trad de exitus in. De diagnose moest naar mijn meening luiden: *hypoplasie van het beenmerg*.

Reeds bij de sectie bleek macroscopisch, dat het beenmerg in het sternum overwegend geel gekleurd was. In dit gele beenmerg waren hier en daar slechts kleine roode haardjes aanwezig. Ook het beenmerg der beide femura was slechts zeer weinig rood.

Aan het verslag der sectie, verricht door den Heer J. W. Boe h m e r, ontleen ik:

„Anatomische bevindingen: subepicardiale sugillatio. Vettige ontaarding van het myocard (tijgerhart). Hypertrophia cordis sin. Dilatatio cordis sin. Emphysema pulmonum beiderzijds diffuus. Anaemie van alle inwendige organen. Longoedeem in linker long.

De milt is verwijderd. Haemosiderosis der lever. Vettige ontaarding van de lever. Ontbreken van linker nier en linker ureter. Hyperplasie van rechter nier met ontaarding van deze nier. Catarhale enteritis. Bloedingen in het maagdarmkanaal. Haemosiderosis van mesenteriale lymphklieren. Hypoplastisch beenmerg. Hypoplasie van de testes."

Het beenmerg in de pijpbeenderen wordt van „papperige consistentie" gevonden en is gevlekt van kleur. Grijsroode vlekken liggen te midden van geel weefsel. Dit laatste blijkt vetweefsel te zijn. De thyreoidea is normaal ontwikkeld.

De thymus vertoont hypoplasie of vervroegde involutie. De bijnieren zijn normaal.

Bij microscopisch onderzoek worden in de lever aangetroffen „haardjes van endotheelcellen tusschen de levercellen en haardvormige ophooping van leucocyten tusschen het parenchym; het geheel doet sterk denken aan congenitale lues."

Het verslag van het microscopisch onderzoek van het beenmerg luidt: „De hoeveelheid vetweefsel in dit beenmerg overweegt zeer sterk, slechts hier en daar een eilandje cellen.

Deze cellen bestaan uit:

- 1°. erythrocyten (het valt op, dat ze zeer groot zijn).
- 2°. Groote cellen met violet protoplasma en kleine ronde kern met duidelijke chromatine teekening (erythroblasten-normoblasten-macroblasten).
- 3°. Groote cellen met violet protoplasma en groote ronde kern, die het cellijf ongeveer geheel opvult; de kern bevat meerdere nucleoli (myeloblasten).
- 4°. Myelocyten met duidelijk begin van lobbing in de kern.
- 5°. Volwassen witte bloedcellen.
- 6°. Reticulumcellen.

Onder de myelocyten komen basophilen en eosinophilen voor.

Conclusie: Hypoplasie van het beenmerg, echter geen aplastisch beenmerg.

Waar de lever deed denken aan congenitale lues, werd in lever, nier en bijnier naar spirochaeten gezocht, (gekleurd volgens

K a k a n o). In deze organen werden echter geen spirochaeten gevonden.

Lever en beenmerg werden nog bacteriologisch onderzocht. Het beenmerg bleek steriel. De enting uit de lever bevatte enkele rottingsmicroorganismen.

Met een enkel woord wil ik terugkomen op de haemosiderosis der lever. Deze moet m.i. verklaard worden uit de groote hoeveelheden ijzer, die dit patiëntje steeds gebruikt heeft en ten deele ook uit de vele bloedtransfusies, die hij ontvangen heeft.

Uit het bovenstaande uittreksel van het sectieverslag blijkt, dat de klinische diagnose „hypoplasie van het beenmerg” geheel bevestigd werd.

Nu komt echter de vraag: wat is de oorzaak van deze hypoplasie?

Uit het feit, dat er volkomen gezonde en goed functioneerende beenmerghaarden in het beenmerg aanwezig waren, zou men kunnen veronderstellen, dat het gele beenmerg aanvankelijk actief rood beenmerg geweest was en eerst geleidelijk veranderd was in geel beenmerg. Maar dan zou het onbegrijpelijk zijn, waarom bij anaemie niet het omgekeerde zou plaats grijpen, zooals gewoonlijk gebeurt, tenzij men een zeer snelle involutie van het beenmerg aanneemt. Dan blijft echter niet te verklaren, waarom de goed functioneerende haarden gespaard bleven.

Een remming van de beenmergfunctie door een chronische infectie is geheel uit te sluiten, om de volgende redenen:

- 1°. Er was geen infectie aan te toonen.
- 2°. Het geheele beenmerg zou dan in zijn functie geremd moeten zijn en het beenmerg in zijn geheel zou dezelfde afwijking moeten vertoonen.

De goed functioneerende haarden zijn ook niet te verklaren door een te kort aan stoffen voor den opbouw van de erythrocyten.

Naar mijn meening is de oorzaak van deze anaemie slechts te verklaren door een te geringen aanleg van het beenmerg, een misvorming dus.

Des te beter is dit te begrijpen, doordat ook andere misvormingen aanwezig waren (ontbreken van metacarpale I, hypoplasie van de testes, aanwezigheid van één nier).

In de litteratuur werden reeds eenige gevallen van dit ziektebeeld vermeld.

F a n c o n i was de eerste, die dergelijke gevallen beschreef. Hij zag bij drie broertjes tussehen het 5de en het 7de jaar, in aansluiting aan een met koorts gepaard gaande intercurrente ziekte, een haemorrhagische diathese ontstaan, die gevolgd werd door een progressief verloopende anaemie. In lichamelijke ontwikkeling waren de jongens 1 à 2 jaar achter gebleven. De intelligentie was echter goed, ondanks microcephalie. De andere afwijkingen, die hij bij deze jongens vond, waren bruine pigmentaties van de huid, hypoplasie van de testes, strabismus convergens en het veelvuldig voorkomen van huidbloedingen. Milt, lever nòch lymphklieren waren vergroot.

Bij één van deze patiëntjes werd een maagonderzoek verricht. Er bleek vrij zoutzuur aanwezig en wel tot een aciditeit van 10.

Lang voordat de anaemie een ernstigen vorm aannam bleek de kleurindex reeds verhoogd. Het leucocytengetal was meestal sterk verminderd, vooral het aantal granulocyten. Verder trof F a n c o n i in het roode bloedbeeld aan: anisocytose, poikilocytose, geringe polychromasie, veel macrocyten, enkele megalocyten en kernhoudende roode bloedlichaampjes. De stollingstijd was normaal, de bloedingstijd was echter sterk verlengd. Geen enkele maal vond hij een verhoogde haemolyse.

Bij de ter sectie gekomen gevallen bestond het beenmerg van de lange en korte beenderen overwegend uit vetmerg, waarin kleine haardjes roodmerg verspreid lagen. In één van deze gevallen kon F a n c o n i megaloblasten in het beenmerg aantoonen.

U e h l i n g e r beschreef een vierde geval. Dit was een jongetje van 7 jaar. De verdere familieleden, ook het broertje van 6 jaar, waren geheel gezond. In aansluiting aan een groote bloeding uit een hoofdwond, ontwikkelde zich bij dit jongetje een anaemie, die gepaard ging met sterke neusbloedingen. De jongen had zich, tot aan het oogenblik waarop de hoofdwond ontstond, zoowel lichamelijk als geestelijk normaal ontwikkeld, ondanks een misvorming van het uitwendige en inwendige oor, waardoor hij hardhoorend was.

Bij onderzoek vond U e h l i n g e r: abnormale pigmentatie, misvormingen, o. a. het ontbreken van de linker duim, rudimentaire

rechter duim, kleine penis en zeer kleine testes. Urobilinurie was niet aanwezig. Het bloed vertoonde een zwak verhoogde kleur-index en leucopenie met sterke lymphocytose. Het aantal thrombocyten bedroeg 23000. De stollingstijd was 4 minuten en de bloedingstijd 23 minuten. Hij vond een enkele megalocyt in het periphere bloed. Alle therapie bleek vruchteloos te zijn; onder voortdurende bloeding trad de exitus in.

Beide schrijvers geven volledige sectie-verslagen, waaruit blijkt, dat dezelfde afwijkingen gevonden werden als in het hier beschreven geval werden aangetroffen. De gelijkenis gaat zelfs zoo ver, dat in het geval van Uehlinger eveneens slechts één nier aanwezig was. Het beenmerg levert in alle gevallen denzelfden aanblik op, n.l. geel beenmerg, waarin haardjes van rood beenmerg verspreid liggen. Fanconi wijst nog op de sterke atrophie van den thymus, die hij in zijn gevallen aantrof.

Deze schrijvers zouden megalocyten, Fanconi ook megaloblasten, in het bloed of beenmerg hebben aangetoond. In de praeparaten van het door mij beschreven geval werd geen enkele maal een megaloblast of megalocyt met zekerheid waargenomen, doch wel zeer vele macrocyten en macroblasten. Ook in de beenmergpraeparaten, die te mijner beschikking stonden, kon ik geen megaloblasten vinden.

Fanconi kwam tot de slotsom, dat in deze gevallen sprake was van een atypische anaemia perniciosa „bei der Erythrokomponte (Hämolyse) gegen die myelotoxische sehr stark zurücktritt.”

Naegeli, die één van zijn gevallen zag, meende een nog niet beschreven „rein konstitutionell bedingte pernizioza artige anämie” aan te moeten nemen.

Uehlinger zoekt echter de oorzaak in een „Entwicklungsstörung”.

Zooals hooger vermeld, kwam ik dus op grond van het door mij waargenomen geval omtrent de aetiologie van deze anaemie tot ongeveer dezelfde gevolgtrekking als Uehlinger.

Voor zoover mij bekend, is dit het eerste geval, dat in Nederland werd waargenomen en gepubliceerd.

XXXVII. Vrouw, 32 jaar. Familie-anamnese: een zuster heeft carcinoom van de borst gehad, verder geen bijzonderheden.

Deze patiënte kwam onder behandeling voor „acidismus“-klachten, die ze reeds 8 maanden had. De laatste jaren heeft ze ook anaemische klachten als hoofdpijn, duizeligheid, licht in het hoofd. Tegen den tijd der menstruatie is de tong rood en pijnlijk. Een enkele maal zou ze er een blaasje aan gezien hebben. Sinds 5 jaar heeft ze reeds eczeem in de elleboogplooien en op de borst.

De eetlust is slecht. Ze heeft vaak last van diarrhoe. Ze heeft nooit bloed of slijm erbij gezien.

Vroegere ziekten: Rhachitis. Zes weken na het sluiten van haar huwelijk zou ze een blaas- en nierbekkenontsteking gehad hebben. 1½ jaar daarna kreeg ze een ontsteking van de „eierstok“. Na een rustkuur van 8 maanden, een smeerkuur met groene zeep en hoogtezonbehandeling is ze 3 jaar goed gebleven. De menstruatie komt zeer onregelmatig, de duur hiervan is slechts één dag. Nooit is ze zwanger geweest.

Status praesens. Patiënte is een kleine, flink gebouwde, actieve vrouw.

Aan de binnenzijde van de armen, aan de borsten en oksels heeft ze eczeem.

Beenderstelsel: genua valga en resten van een rhachitische rozenkrans aan de thorax.

Geen lymphklierzwellingen.

Pols: frequentie 76, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 130, minimaal 85.

Tandstelsel: onder en boven prothese.

Tong: atrophisch, vooral aan de punt.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch aan de pulmonalis, 2de toon aan de pulmonalis gespleten.

Abdomen: drukpijn op colon descendens en het punt van Mac Burney. De galblaasstreek is bij diepe inspiratie drukpijnlijk. Milt en lever niet palpabel.

Reflexen: normaal.

Urine: geen afwijkingen, met name geen urobiline en geen eiwit van Bence-Jones.

1/VI 1931. Hg. 54; Er. 2.810.000; Le. 7400; K.I. 1.29. Thrombocyten 142.000. Ret. 0.6 %.

Anisocytose, geen poikilocytose, veel Jolly-lichaampjes, macroblasten, normoblasten, macrocyten, enkele erythrocyten met basophile korreling, echter geen megaloblasten of megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Piïper is grooter dan normaal. Ook de onderstaande Price-Jones curve laat duidelijk de vergrooting der erythrocyten zien.

Eos. $3\frac{1}{2}\%$; Bas. $\frac{1}{2}\%$; St.k. $1\frac{1}{2}\%$; Sg.k. 43%; Ly. $38\frac{1}{2}\%$; Gr.m. 13%.

Op 100 leucocyten werden 12 kernhoudende roode bloedlichaampjes aangetroffen.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van Hijmans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: 0.4 E.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de ontlasting: negatief; wormeieren: negatief.

Maagfunctie-onderzoek: nuchter geen vrij zoutzuur, na een proefontbijt volgens Ewald en Boas: vrij zoutzuur 26, totaal-aciditeit 43.

Bij gefractioneerd maagonderzoek hoogste zoutzuurwaarde 38, na histamine-injectie stijgend tot 70.

Oogonderzoek: geen afwijkingen.

Gynaecologisch onderzoek: geen afwijking.

Waar de hyperchrome anaemie met vele normoblasten aan carcinoom met botmetastasen deed denken, werd patiënte röntgenologisch uitvoerig onderzocht, met het volgende resultaat:

Aan de maag geen afwijking.

Aan de longen geen afwijking.

Aan het skelet geen afwijking.

Aan de appendix geen afwijking.

De galblaas vult zich niet op.

Aan het colon sterke spasmus van verschillende gedeelten van den dikken darm.

Gedurende de opname in de ziekeninrichting was de temperatuur normaal en de ontlasting van goede consistentie. Urobiline werd in de urine niet aangetoond. De bezinkingssnelheid bedroeg na 1 uur 13 mm., na 2 uur 29 mm., volgens Westergren dus 14 mm.

Tot 13/X 1931 kon de patiënte nagegaan worden.

Het herhaald bloedonderzoek leverde de volgende resultaten op:

10/VI '31. Hg. 60; Er. 3.120.000; Le. 5050; K.I. 1.24.

Eos. 5%; Bas. 2%; St.k. 4%; Sg.k. 44%; Ly. 38%; Gr.m 7%. Wederom werden 12 kernhoudende roode bloedlichaampjes op 100 leucocyten geteld.

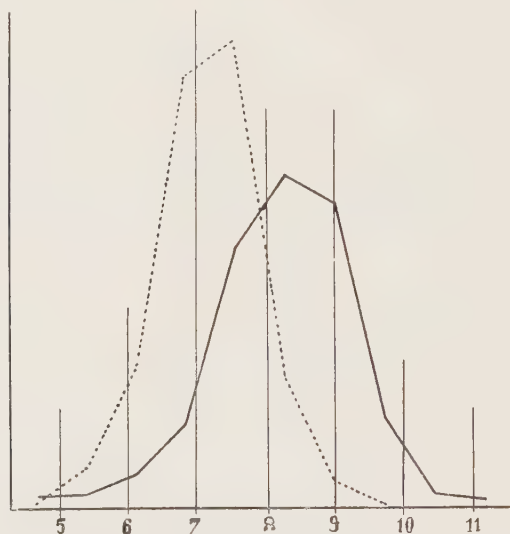
2/VII '31. Hg. 62; Er. 2.530.000; Le. 8000; K.I. 1.6; ook nu werden 12 kernhoudende roode bloedlichaampjes op 100 leucocyten geteld.

15/IX. '31. Hg. 60; Er. 3.190.000; Le. 8500; K.I. 1.2; Ret. 0.35%. Nu werden 20 kernhoudende roode bloedlichaampjes op 100 leucocyten gevonden.

13/X '31. Hg. 58; Er. 3.300.000; K.I. 1.13; Ret. 0.46%. 22 Kernhoudende roode bloedlichaampjes op 100 leucocyten.

Geen enkele maal werd een verschuiving in het witte bloedbeeld gevonden. Steeds was er een lymphocytose aanwezig. In het roode bloedbeeld waren steeds vele Jolly-lichaampjes zichtbaar.

Vanaf 6/VII '31 is patiënte behandeld met ferrum reductum; eenigen tijd werden hier nog strychnine en arsenicum aan toegevoegd. Maanden lang kreeg ze 3 maal daags 500 mg. ferrum reductum, zonder dat het haemoglobine-gehalte daardoor merkbaar steeg. Merkwaardig was echter de invloed van deze therapie op de diarrhoe. Zoolang patiënte ferrum reductum gebruikte, had ze geen last van diarrhoe. Hield ze met deze therapie op, dan kwam de diarrhoe weer terug.



————— Price-Jones curve van patiënte onder XXXVII beschreven.
 - - - - - gemiddelde van 3 normale curven.

Bij deze patiënte is dus voortdurend een lichte hyperchrome anaemie aanwezig, waarvoor geen oorzaak is te vinden.

Anaemia pernicioosa is in dit geval m.i. uit te sluiten. Aan dit beeld ontbreken: de achylie, de haemolyse, de leucopenie, terwijl daarentegen vele kernhoudende roode bloedlichaampjes en Jolly-lichaampjes in het periphere bloed aanwezig zijn. Geen enkele maal werd een megaloblast of megalocyt gevonden.

In verband met de vele normoblasten en macroblasten werd gedacht aan een verborgen carcinoom met botmetastasen. Röntgenologisch was echter geen enkele metastase aan te toonen.

Mij is geen andere anaemie met zoovele kernhoudende roode

bloedlichaampjes in het periphere bloed bekend, als de „anaemia pseudoleucaemica infantum (J a k s c h - H a y e m)”. Deze laatste anaemie komt echter uitsluitend bij kleine kinderen voor, daarenboven heeft zij met het boven beschreven ziektebeeld verder niets gemeen.

Na miltextstirpatie kunnen eveneens vele Jolly-lichaampjes en normoblasten in het periphere bloed voorkomen, bovendien wordt daarbij lymphocytose, eosinophilie en vermeerdering van het aantal groote mononucleairen waargenomen. Bij dit beeld behoort echter tevens een vermeerdering van het aantal bloedplaatjes en polyglobulie. In het hier beschreven geval is echter geen miltextstirpatie verriicht.

Het voorkomen van normoblasten in het periphere bloed is een regeneratieverschijnsel. Men zou dus uit de vele normoblasten moeten besluiten tot een intense beenmergfunctie. Hiermede in strijd is echter het gering aantal vitaalkleurbare erythrocyten. Dat het aantal reticulocyten in dit geval het juiste inzicht in de functie van het beenmerg geeft, volgt wel uit het feit, dat de anaemie ondanks de vele normoblasten steeds aanwezig bleef, ofschoon er geen bloeding of haemolyse aanwezig was, die de anaemie onderhield.

Uit het gering aantal reticulocyten volgt, dat in het hier beschreven geval een vroegtijdige loslating uit het beenmerg van jonge cellen niet de oorzaak kan zijn van het voorkomen van normoblasten in het periphere bloed. Daar polychromasie en substantia granulo-filamentosa in deze normoblasten ontbreken, moet ik de gevolgtrekking maken, dat het rijpingsproces van de normoblasten in het beenmerg volledig heeft plaats gehad.

De eenige afwijking, die m. i. deze verandering in het bloed kan veroorzaken, is een stoornis in de ontkerning van de normoblasten.

Wat is echter de reden van deze stoornis? Moet hier een primaire beenmerg-dysfunctie worden aangenomen of moet daarvoor een andere oorzaak worden gezocht?

Het gecombineerd voorkomen van vele normoblasten met het hyperchrome bloedbeeld, zonder dat er hyperfunctie van het beenmerg is, lijkt mij het best te verklaren door een primaire dysfunctie van het beenmerg aan te nemen.

XXXVIII. Man, 50 jaar oud. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Een jaar geleden is hij op de kliniek geweest met klachten over moeheid, lusteloosheid, vermagering; hij had toen ook koorts. In den hals werden kleine lymphomen gevonden. Van een geëxstirpeerd kliertje werd door den patholoog-anatoom de diagnose gesteld op „tuberculose, wellicht met maligne granuloom”. Als therapie werd bestraling toegepast; gedurende 7 à 8 maanden heeft patiënt zich toen vrij goed gevoeld. Sedert 2 maanden klaagt hij echter weer over moeheid, lusteloosheid, hartkloppingen na inspanning en vermindering van de eetlust. Hij had geen last van jeuk, haaruitval, neusbloedingen, huidbloedingen, tongpijnen of diarrhoe. Den laatsten tijd had hij ook weer koorts.

Status praesens. Flink gebouwd man in vrij goeden algemeenen voedingstoestand.

Huid: geelbleek.

Geen oedemen.

Lymphklieren: rechts voor den musculus sternocleidomastoideus is een hard kliertje te voelen, dat beweeglijk, maar niet pijnlijk is. Beiderzijds supraclaviculair en in de liezen enkele harde kliertjes.

Pols: frequentie 84, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 110, minimaal 55.

Conjunctivae: slecht geïnjicieerd; conjunctivae bulbi: icterisch.

Tong: niet atrophisch.

Longen: geen duidelijke afwijking.

Hart: niet vergroot. Tonen zacht, systolisch geruisch aan de punt.

Abdomen: geen afwijking. Lever en milt: niet vergroot, niet palpabel.

Reflexen: normaal.

Urine: urobiline +++.

14/X '31. Hg. 28; Er. 1.340.000; Ly. 4400; K.I. 1.3; Thromboc. 288.000; Ret. 10.3 %.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; St.k. $3\frac{1}{2}$ %; Sg.k. $78\frac{1}{2}$ %; Ly. $8\frac{1}{2}$ %; Gr.m. 9 %.

Anisocytose, poikilocytose en sterke polychromasie. Geen kernhoudende roode bloedlichaampjes.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper is grooter dan normaal.

Reactie van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de ontlasting: negatief.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van Hijmans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: 4 E.

Gefractioneerd maagonderzoek: hoogste zoutzuurwaarde 16. (Er was geen histamine-injectie gegeven).

Bezinkingssnelheid der roode bloedlichaampjes: na 1 uur 160 mm., na 2 uur 163 mm., volgens Westergren 121 mm.

Fragilité globulaire (eenige malen bepaald) : begin haemolyse bij 0.48%, volledige haemolyse bij 0.34 % zoutsolutie.

Het bloed is steriel en vertoont geen auto-agglutinatie. Ook isolysinen zijn niet aanwezig.

Röntgenologisch onderzoek van de thorax: in het mediastinum geen afwijking.

Patiënt wordt met groote doses ijzer (van 24 October tot 21 November), later ook met intramusculaire pernaemon-injecties (2 maal per week 5 cm³. vanaf 10 November tot 11 December) behandeld.

Het verloop van het bloedbeeld was als volgt:

21/X 31.	Hg. 30;	Er. 1.350.000;	Le. 4400;	K.I. 1.4 ;	Ret. 9 %.
23/X.	— ;	— ;	— ;	— ;	„ 15.7 %.
26/X.	;	;	— ;	— ;	„ 17.6 %.
30/X.	„ 29;	„ 1.370.000;	„ 5500;	„ 1.3 ;	„ 12.4 %.
3/XI.	— ;	— ;	— ;	— ;	„ 12.3 %.
5/XI.	„ 34;	„ 1.610.000;	„ 3500;	„ 1.3 ;	— .
9/XI.	„ 34;	„ 1.590.000;	— ;	„ 1.34;	„ 7.3 %.
11/XI.	— ;	— ;	— ;	— ;	„ 9.4 %.
16/XI.	— ;	— ;	„ 4400;	— ;	„ 7.2 %.
19/XI.	„ 34;	„ 1.790.000;	„ 3300;	„ 1.19;	„ 8.2 %.
3/XII.	„ 32;	„ 1.420.000;	„ 5500;	„ 1.4 ;	„ 6.9 %.

Steeds bleef de urobiline-reactie in de urine: sterk positief. Het bilirubine-gehalte was op:

10/XI 31 indirecte reactie 2.2 E.

20/XI 31 „ „ 3.1 E.

Voortdurend had patiënt een temperatuur tusschen 38.5° en 39.5°.

Het eenige resultaat, dat met de pernaemon-injecties bereikt werd, was een verbetering van de eetlust. Noch door deze injecties, noch door ferrum reductum werd echter eenige invloed op het bloedbeeld uitgeoefend.

Patiënt verliet 12/XII (op eigen verzoek) de kliniek. Aan den huis-medicus werd gevraagd arsenicumtherapie te beproeven.¹⁾

Onder XXXVIII werd een geval van hyperchrome anaemie beschreven met een kleurindex, die meestal ± 1.3 bedroeg. Ondanks de aanwezigheid van een leucopenie en verhoogde haemolyse, werd de diagnose anaemia pernicioosa niet juist geacht. Bij de differentiaal telling der witte bloedlichaampjes bleek n.l. een sterke lymphopenie aanwezig te zijn. Bovendien bleef ondanks de sterke haemolyse het haemoglobinegehalte en het erythrocytengetal op dezelfde hoogte. Een dergelijke sterke en voortdurende bloed-regeneratie (zie ook het aantal reticulocyten) wordt in het haemo-

¹⁾ Patiënt is na ± 6 weken overleden.

lytisch stadium van de anaemia perniciosa niet waargenomen. Daarbij bleek, dat er geen achylia gastrica bestond en het thrombocytengetal niet verlaagd was. Ook de levertherapie bleef zonder eenig effect op deze anaemie.

De voortdurend aanwezige haemolyse deed de diagnose op een haemolytische anaemie stellen. De constitutioneele haemolytische anaemie werd uitgesloten op grond van de normale resistentie der erythrocyten, het ontbreken van deze ziekte bij familieleden, het vergroot zijn instelle van het verkleind zijn van de doorsnede der erythrocyten en het ontbreken van de miltvergrooting. De diagnose moest dus luiden: „Verworven haemolytische anaemie”. De aetiologie van deze anaemie bleef echter in dit geval onbekend. Was het wellicht toch een verborgen lymphogranuloom? *Naegeli* geeft in het Hoofdstuk over „Erworbene hämolytische Anämien” in zijn boek aan, dat men deze anaemie bij tal van ziekten kan aantreffen.

Een miltexstirpatie werd in dit geval nog wel ter sprake gebracht. Waar echter een miltvergrooting ontbrak en de patiënt in een slechten toestand verkeerde, werd van dit ingrijpen geen heil verwacht.

Uit het bovenbeschreven kort ziekteverslag blijkt duidelijk, hoe sterk het aantal reticulocyten bij een haemolytische anaemie kan wisselen.

Tevens kan men in dit geval zien, dat minstens eenige maanden lang het beenmerg een sterke hyperfunctie kan verrichten (7 tot 17 % reticulocyten), zonder dat het teekenen van insufficiëntie gaat vertoonen.

XXXIX. Man, 64 jaar oud. In de familie-anamnese geen bijzonderheden.

Voor 7 weken zou hij griep gekregen hebben. Hij voelde zich toen moe, had een enkelen dag koorts en een voortdurend heet gevoel in de beide beenen. Hij had geen last van pijn, doof gevoel of paraesthesiën in de beenen. Wel werden deze slap, zoodat hij met een stokje moest gaan loopen. Anaemische klachten had hij verder niet. Hij heeft nooit tongpijn gehad, is niet geel geweest en had nooit diarrhoe.

De eetlust is sedert 7 weken sterk verminderd.

Hij is ook vermagerd. Nooit heeft hij misbruik gemaakt van alcohol. Voorheen heeft hij geen ernstige ziekten doorgemaakt.

Status praesens. Patiënt is een mager asthenisch gebouwd man.

In de oksels, liezen en submaxillair zijn meerdere licht vergrootte lymphkliertjes te voelen.

Oedemen: niet aanwezig.

Pols: frequentie 82, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 150, minimaal 50.

Conjunctivæ: weinig geïnjieerd. Conjunctivæ bulbi: niet icterisch.

Tandstelsel: carieus.

Tong: niet atrophisch.

Tonsillen: iets vergroot.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Systolisch geruisch over alle ostia.

Abdomen: sterk opgezet, geen tumoren te voelen, geen ascitis aan te toonen. Lever: 2 vingers onder den ribbenboog palpabel, vaste stompe rand. Milt: duidelijk palpabel, vast.

Reflexen: zwak, geen pathologische reflexen.

Urine: nucleaalbumine +, urobiline ++. Sediment: leucocyten.

29/XII 31. Hg. 50; Er. 2.710.000; Le. 3800; K.I. 1.15; Thrombocyten: 182.000; Ret. 3.46 %.

Eos. 2 %; Bas. 5 %; St.k. 8 %; Sg.k. 22 %; Ly. 52 %; Gr.m. 11 %.

Geen anisocytose of poikilocytose, vele normoblasten (11 normoblasten op 100 leucocyten), macrocyten, geen megaloblasten, geen megalocyten.

De gemiddelde grootte der erythrocyten volgens Pijper is groter dan normaal.

Reacties van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

Benzidine-reactie in de faeces: negatief.

Bilirubine-gehalte in het bloed: directe reactie van Hijmans v. d. Bergh: negatief; indirecte reactie: niet verhoogd.

Gefractioneerd maagonderzoek: in de nuchtere maag geen vrij zoutzuur. Na toediening van thee vrij zoutzuur tot een waarde van 40, zonder dat een histamine-injectie was gegeven.

Rectaalonderzoek: geen afwijking.

Bezinkingssnelheid van de roode bloedlichaampjes: na 1 uur 20 mm., na 2 uur 36 mm., volgens Westergren dus 21½ mm.

Het verder verloop was in het kort als volgt:

4/I '32. Hg. 45; Er. 2.300.000; Le. 7500; K.I. 1.22; Ret. 2.5 %.

Indirecte reactie van Hijmans v. d. Bergh: 0.8 E. Urine: urobiline ++.

13/I. Hg. 52; Er. 2.700.000; Le. 18.400; K.I. 1.2; Ret. 2.71 %.

Metamyeeloc. 2 %; St.k. 4 %; Sg.k. 24 %; Ly. 68 %; Gr.m. 2 %.

Geen toxische korreling.

De lymphklieren in de oksels en liezen nemen toe in grootte.

16/I. Het aantal leucocyten bedraagt nu 18.200.

18/I. Het aantal leucocyten is gestegen tot 39.100.

19/I. De temperatuur is voortdurend subfebriel. De lymphklieren zijn duidelijk grooter dan voor eenige dagen.

21/I. Hg. 48; Er. 2.192.000; Le. 46.200; K.I. 1.37.

Eos. $\frac{1}{2}$ %; Metamyeloc. 1 %; St.k. 3 %; Sg.k. $16\frac{1}{2}$ %; Ly. $67\frac{1}{2}$ %; Lymphoblasten 5 %; Gr.m. $6\frac{1}{2}$ %.

Er werden 5 normoblasten op 200 witte bloedlichaampjes geteld.

De diagnose wordt gesteld op lymphatische leucaemie.

25/I. Rechts en links achter, doch vooral rechts achter onder intensieve longdemping, waarover het ademgeluid opgeheven en de stemfremitus verzwakt is. Door een proefpunctie wordt 30 cm³. haemorrhagisch vocht verwijderd. In deze vloeistof worden naast vele erythrocyten vele monocyten (meest lymphocyten) aangetroffen. Bij bacteriologisch onderzoek blijkt het punctaat steriel te zijn, microscopisch zijn er geen tubercelbacillen aan te toonen.

26/I. Oogonderzoek: maculastreek beiderzijds gedepigmenteerd, daarnaast echter sterker gepigmenteerde plekken. Geen bloedingen, geen leucaemische infiltraten.

Röntgenologisch onderzoek van de thorax: beiderzijds onder, vooral rechts, een intensieve schaduw; er is vocht in de pleuraholte. In het mediastinum worden geen afwijkingen waargenomen.

28/I. De buik is meer opgezet, er is nu ook vocht in aan te toonen.

2/II. Leucocyten 126.000.

In het uitstrijkpraeparaat worden nu gevonden: veel lymphoblasten, veel lymphocyten, enkele myelocyten, enkele segmentkernigen, enkele eosinophilen, en vrij veel normoblasten. Patiënt gaat achteruit.

4/II. Leucocyten 145.200. Patiënt wordt voortdurend zwakker.

10/II 32 treedt de dood in.

Bij de obductie wordt de diagnose lymphatische leucaemie bevestigd.

Onder XXXIX wordt een geval beschreven, waarbij naast klachten over moeheid, ook klachten over last bij het lopen en over eigenaardige gevoelens in de beenen geuit werden. Bij het onderzoek werden verder als voornaamste afwijkingen gevonden: een vergrootte lever en milt; hyperchrome anaemie (de kleurindex wisselde tusschen 1.15 en 1.22); vele normoblasten en vele vitaalkleurbare erythrocyten; leucopenie (3800 leucocyten) met sterke relatieve lymphocytose (52 %), lichte linksverschuiving in het wittebloedbeeld; en een sterke urobilinurie.

Er waren dus verschillende symptomen aanwezig, die ook bij anaemia perniciosa worden aangetroffen. Vreemd was echter de lichte linksverschuiving in het witte bloedbeeld; deze zou evenwel

door een aanwezige pyelitis verklaard kunnen worden. Het groote aantal normoblasten, zonder dat een enkele megaloblast werd gevonden, maakte de diagnose anaemia perniciosa zeer onwaarschijnlijk.

N a e g e l i toeh geeft aan: „Fälle mit viel Erythroblasten gehören fast nie zur Perniciosa”.

De meening, dat dit geen anaemia perniciosa was, werd nog versterkt door de resultaten van het maagonderzoek. Bij dit onderzoek bleek n.l., dat zonder histaminetoediening vrij zoutzuur tot een waarde van 40 aanwezig was. Een juiste diagnose kon op dat oogenblik niet gesteld worden. Naar aanleiding van de door N a e g e l i, G ä n s s l e n, e. a. naar voren gebrachte meening, dat meerdere malen instelle van aleucaemische lymphadenose of myelose, de diagnose anaemia perniciosa werd gesteld, is aan eerstgenoemde aandoening gedacht. Uit het verdere verloop van dit geval blijkt, dat hier inderdaad een aleucaemische lymphadenose aanwezig was. Tijdens het verblijf in de ziekeninrichting ontwikkelde zich n.l. bij dezen man het typische beeld van een lymphatische leucaemie.

XL. M a n, oud 55 jaar. Den 21/XII 1931 werd hij op de interne afdeling te Leiden opgenomen. Voordien was hij door een collega elders behandeld, die ons uitvoerig over dezen patiënt inlichtte.

Aan de ons welwillend afgestane ziektegeschiedenis ontleen ik: September 1930 kwam patiënt onder behandeling voor anaemische klachten. Tevoren was door een collega de diagnose anaemia perniciosa gesteld.

Op 6/IX '30 werd gevonden:

Hg. 55 %; Er. 2.600.000; Le. 3000.

Eos. 2 %; St.k. 8 %; Sg.k. 30 %; Ly. 58 %; Gr.m. 1 %; Overgangscellen 1 %.

In het roode bloedbeeld waren megalocyten en polychromasie aanwezig. Na bloedtransfusies, arsenicum- en levertherapie steeg het haemoglobinegehalte tot 75 %, het erythrocyten-aantal tot 2.900.000, de kleur-index was toen 1.3. Nooit werden er megaloblasten waargenomen. Na campolon-injecties was het twijfelachtig of er een reticulocytenvermeerdering optrad.

Gedurende $\pm$ 3 maanden bleef daarna het bloed op hetzelfde niveau, daarop volgde echter weder een daling van de verschillende bloedwaarden. De temperatuur steeg daarbij tot 39° en 40°. Er werden nu ook tandvlesch- en huidbloedingen waargenomen. Het aantal thrombocyten bedroeg toen 28.000. Met het oog op de bloedingen werd geen maagonderzoek

verricht. Patiënt werd weder met bloedtransfusies, pernaemon, ventraemon en campolon-injecties behandeld. Het haemoglobine-gehalte en het aantal erythrocyten stegen daarop tijdelijk, doch daalden daarna echter weer. Zooals uit de verstrekte gegevens blijkt, wisselde de kleur-index tusschen 1.2 en 1.3, voortdurend was dus een hyperchrome anaemie aanwezig. Het aantal leucocyten bedroeg steeds ongeveer 1700. De resistentie der erythrocyten was normaal. Verder werd de milt nooit vergroot gevonden. In de eerste maanden was er geen urobilinurie. Later was de urobiline-reactie in de urine wèl positief. Patiënt had toen echter meerdere bloedtransfusies gehad en bloedde dikwijls uit het tandvleesch en had vaak onderhuidsche bloedingen. Er was dan ook geen reden aanwezig om in de eerste maanden een haemolytische anaemie aan te nemen.

Uit de ziektegeschiedenis, op de interne kliniek gemaakt, ontleen ik:

Voor 16 maanden kreeg hij klachten over pijn in de beenen, pijn op de borst na inspanning, moeheid, hoofdpijnen, af en toe oorsuizen en verlies van eetlust. Plotseling werd hij doof aan het rechter oor (bloeding in het labirynth volgens den oorarts). Sedert jaren heeft hij reeds last van tandvleeschbloedingen, den laatsten tijd kwamen er ook huidbloedingen bij. Nooit had hij klachten over tongpijn. Hij heeft steeds obstipatie. In de familie komt geen icterus voor.

Status praesens. Patiënt is een flink gebouwde man in goeden algemeenen voedingstoestand.

Huid: subicterisch.

Oedemen: niet aanwezig.

Geen vergroting van de lymphklieren.

Pols: frequentie 105, regulair, aequaal.

Bloeddruk: maximaal 145 en minimaal 70.

Conjunctivae: bleek.

Ooren: rechter oor doof.

Tandstelsel: carieus. Tandvleeschbloedingen.

Tong: niet atrophisch.

Longen: geen afwijking.

Hart: niet vergroot. Over alle ostia een systolisch geruisch.

Abdomen: geen duidelijke afwijkingen. Lever: niet vergroot. Milt: niet duidelijk vergroot.

Reflexen: levendig. Geen pathologische reflexen.

Urine: urobiline ++.

21/XII '31. Hg. 26; Er. 1.470.000; Le. 1500; K.I. 1.1; Thrombocyten 29000; Ret. 0.83 %.

Eos. 1 %; St.k. 4 %; Sg.k. 4 %; Ly. 89 %; Gr.m. 2 %.

Lichte anisocytose en poikilocytose. Geen normoblasten of megaloblasten; wel zijn er macrocyten, doch geen megalocyten.

Reacties van Wassermann, Müller en Kahn: negatief.

In verband met de tandvleeschbloedingen is het niet na te gaan, of er elders bloedingen in de tractus intestinalis plaats hebben.

Ontlasting: wormeieren niet aanwezig.

Oogonderzoek: oranje fundus (anaemie), vele, ook versche haemorrhagieën in fundo.

Bilirubine-gehalte in het bloed: indirecte reactie van Hijmans v. d. Bergh: 1.8 E; directe reactie niet verhoogd.

Gefractioneerd maagonderzoek: zonder histamine-injectie wordt een zuurwaarde van 38 bereikt.

Röntgenologisch onderzoek van de maag: geen afwijkingen.

Vanaf 24 December 1931 tot 10 Januari 1932 wordt dagelijks 10 cm³. pernaemon intramusculair geïnjecteerd, en wordt 3 maal daags 1 gram ferrum reductum gegeven. Het verloop is als volgt:

24/XII '31.	Hg. 20;	Ret. 0.88 %.
26/XII '31.	„ 15;	bloedtransfusie van 500 cm ³ . bloed.
28/XII '31.	„ 27;	Er. 1.440.000; K.I. 1.17; Ret. 0.27 %.
4/I '32.	„ 23;	„ 1.100.000; Le. 2200; Thromboeyten 52000; K.I. 1.3.
7/I '32.	Hg. 20;	Er. 920.000; K.I. 1.36.
11/I '32.	„ 19;	bloedtransfusie 500 cm ³ .
13/I '32.	Op eigen verzoek verlaat de patiënt de ziekeninrichting.	

Tijdens zijn verblijf in de interne clinic had hij bijna steeds tandvleeschbloedingen, de temperatuur was voortdurend subfebriel. De hoeveelheid urobiline verminderde van „urobiline ++” op 21/XII '31 tot „urobiline +” op 30/XII '31 en op 6/I '32 tot „urobiline spoortje”.

De patiënt voelde zich echter subjectief steeds goed. Hij merkte zelf op: „als mijn haemoglobine-gehalte maar wat hooger was, dan was ik gezond”.

Meerdere malen werd naar megaloblasten en megalocyten gezocht, doch deze waren geen enkele maal aanwezig. Macrocyten werden echter wel gevonden.

Onder XL beschreef ik een geval van hyperchrome anaemie (kleurindex 1.2 à 1.3), waarbij tevens leucopenie (1700—1500 leucocyten) met lymphocytose (58—89 %) aanwezig was. De hyperchrome anaemie zal waarschijnlijk de voornaamste reden zijn geweest, dat de diagnose in den aanvang op anemia pernicioosa werd gesteld. In September 1930 was echter met zekerheid haemolyse uit te sluiten, terwijl het haemoglobinegehalte daalde en teekenen van regeneratie in het bloed ontbraken. Ook megaloblasten werden nooit gevonden.

Op dit ontbreken van haemolyse in dit stadium mag m. i. anaemia

perniciosa reeds uitgesloten worden. Het was dan ook niet 'verwonderlijk, dat bij maagonderzoek een normale zoutzuurwaarde werd aangetroffen. Tijdens het verblijf in de kliniek was het urobilinegehalte der urine, ondanks sterke daling van het haemoglobinegehalte, eenige malen zwak positief. Aan de urobilinurie mag in dit geval geen waarde worden toegekend, daar door bloedtransfusies en inwendige bloedingen ook urobilinurie ontstaat.

Uit het verslag van collega F. en de gegevens uit de kliniek blijkt duidelijk, dat het alleen door toediening van bloedtransfusies mogelijk was dezen man in het leven te houden.

Op grond van:

- 1e. het verloop zonder spontane remissies en het uitblijven van verbetering op leverextract en arsenicumtherapie,
- 2e. het ontbreken van haemolyse als oorzaak van de vermindering van het haemoglobinegehalte,
- 3e. de aanwezigheid van normale zoutzuurwaarden in de maag,
- 4e. het zeer sterk verminderd thromboocytengetal, waardoor voortdurend bloedingen ontstonden,
- 5e. het onvermogen van het beenmerg om te zorgen voor regeneratie van het bloed, (0.27 %—0.88 % reticulocyten, terwijl het aantal erythrocyten 1.450.000 bedroeg),
- 6e. de sterke vermindering van het aantal granulocyten, zonder dat het absolute aantal lymphocyten werd beïnvloed,

moest de diagnose anaemia perniciosa worden verworpen en moest een vernietiging van de beenmergfunctie in al zijn geledingen, dus tot een aplastische anaemie, een „Panmyelophthise” (F r a n k) aangenomen worden. Ook een anaemia perniciosa kan echter in een aplastisch stadium eindigen. Dit was evenwel met het oog op de onder 1e., 2e. en 3e. genoemde redenen wel uit te sluiten.

Ik ben er mij van bewust met de diagnose „Panmyelophthise” slechts een benaming aan het beschreven ziektebeeld te hebben gegeven, berustend op de afwijking, die in het beenmerg te verwachten is. Wat de aetiologie hiervan betreft, tasten wij echter nog geheel in het duister.

Boven werden 5 gevallen van hyperchrome anaemie beschreven, waarbij een vergrooting der doorsnede van de erythrocyten en een

leucopenie aanwezig waren. In de meeste gevallen bestond zelfs een relatieve lymphocytose.

Bij al deze gevallen moest echter de diagnose anaemia perniciosa worden verworpen.

Ten eerste werden bij deze gevallen normale zoutzuurwaarden in de maag gevonden;

ten tweede ontbraken in de meeste gevallen de andere symptomen, die bij anaemia perniciosa worden aangetroffen, zooals: teekenen van verhoogde haemolyse, vermindering van het aantal thrombocyten, tongbezwaren en diarrhoe;

ten derde bracht levertherapie geen verbetering in het bloedbeeld.

Doch tevens moet er met nadruk op worden gewezen, dat nòch een verhoogde kleurindex, noch een vergrooting van de doorsnede der erythrocyten, zelfs al gaan deze afwijkingen gepaard met andere bloedveranderingen, die bij anaemia perniciosa worden gevonden, bewijzend zijn voor het bestaan van een Morbus Biermer.

N a e g e l i zegt in het Hoofdstuk over anaemia perniciosa: „Beweisend sind nur die Megalocyten und F. I. über 1.3 und um so mehr je höher der F. I. ausfällt.”

In de 5 bovenbeschreven gevallen werd herhaaldelijk een kleurindex hooger dan 1.3 gevonden.

Voor mij blijft dus als het zekerste haematologisch bewijs van het al of niet bestaan eener echte anaemia perniciosa, het al of niet voorkomen van megaloblasten en megalocyten, die in geen der boven beschreven gevallen met zekerheid konden worden aangetoond. De gevonden kernhoudende roode bloedcellen waren steeds normo- en macroblasten en de vergrootte kernlooze steeds macrocyten. Dit is in overeenstemming met N a e g e l i's uitspraak „nicht die Erhöhung der Farbindex ist das wichtigste, sondern die Anwesenheit der Megalocyten”,

De diagnosen, die in deze gevallen gesteld moesten worden, waren:

I. Aangeboren hypoplasie van het beenmerg (door F a n c o n i beschreven onder den naam van „Familiäre infantile perniziöse artige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution).”

II. Stoornis in de ont kerning der normoblasten.

III. Verworven haemolytische anaemie.

IV. Aleukaemische lymphadenose, waaruit zich een typische lymphatische leucaemie ontwikkelde.

V. Panmyelophthise. (Aplastische anaemie).

De rij der gevallen van hyperchrome anaemie, die niet behooren tot de anaemia perniciosa, is echter hiermede niet uitgeput. Zoo komt een hyperchroom bloedbeeld voor bij de constitutioneele haemolytische anaemie, en kan men het aantreffen in gevallen waar carcinoometastasen in de botten bestaan, bij cirrhosis hepatis, hypothyreoidie, alimentaire anaemie bij kinderen en bij anaemie veroorzaakt door verschillende giften. (N a e g e l i). Ook bij H e r t e r's infantilisme zou dit bloedbeeld voor kunnen komen.

Uit de door mij beschreven gevallen volgt, dat de onderscheiding, die N a e g e l i maakt tusschen macroblast en macrocyt eenerzijds en megaloblast en megalocyt anderzijds, geheel juist is. Niet elke groote normoblast, ook al heeft deze een jonge kern, is een megaloblast en niet elke groote erythrocyt is een megalocyt. Daarom zijn alle methoden, die alleen gebruik maken van de bepaling van de grootte der erythrocyten voor de diagnose der anaemia perniciosa principieel verkeerd. Zoo noemen o. a. J ö r g e n s e n en W a r b u r g, B o r g b j a e r g en L o t t r u p elke erythrocyt, grooter dan 8.6μ een megalocyt en vinden een percentage van 15% megalocyten zeer suspect voor anaemia perniciosa.

Uit de bovenstaande bespreking en de beschrijving der gevallen is wel duidelijk, dat een hyperchroom bloedbeeld zeker niet altijd een symptoom van anaemia perniciosa behoeft te zijn. De belangrijkheid van een gelijktijdig voorkomen van achylia gastrica bij dit bloedbeeld springt wel sterk in het oog. In de door mij in dit Hoofdstuk beschreven gevallen toch werd geen enkele maal een achylia gastrica gevonden.

Ik meen dan ook dit hoofdstuk te moeten besluiten met de waarschuwing, om voorzichtig te zijn met de diagnose anaemia perniciosa, wanneer achylia gastrica ontbreekt of geen megaloblasten e. q. megalocyten worden gevonden.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE.

Indien ik thans nog eens samenvat, hetgeen de in voorgaande hoofdstukken behandelde klinische studie heeft geleerd, kom ik tot de volgende resultaten.

De „hypochrome gastrogene anaemie”, door Nolen in 1925 voor het eerst als ziekte sui generis beschreven onder den naam van „Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica”, is een veelvuldig voorkomend en scherp omschreven ziektebeeld.

Dit symptomencomplex, dat overwegend bij vrouwen wordt aangetroffen, wordt op de polycliniek en kliniek te Leiden zelfs meer waargenomen dan anaemia perniciosa. Het is gekenmerkt door een *chronisch verloopende anaemie*, die een hypochroom karakter draagt; *a- of hypochloorhydrie*; (achylie werd in de door mij waargenomen gevallen geen enkele maal gevonden); *dyspeptische bezwaren* (vooral diarrhoe); *nagelafwijkingen* (zooals brosheid der nagels, waardoor deze afbrokkelen, en schepvormige nagels, — „Hohnägel” — Koilonychie); *haaruitval*; *verlies van tanden en kiezen*; *kloven* in de mondhoeken, in de huid der vingers, doch vooral der vingertoppen; *glossitis*; *atrofie van de mucosa van de tong* en de *oesophagus*, waardoor *slikbezwaren* kunnen ontstaan; *paraesthesieën* en *een enkele maal duidelijke symptomen van een strengaandoening*.

Daarbij vindt men, als steeds aanwezige klacht bij lijders aan deze ziekte: *moeheid en lusteloosheid*.

De eerste symptomen van deze anaemie ontstaan dikwijls tijdens een zwangerschap of na een bloeding.

Het belangrijkste symptoom, de anaemie, kan een zeer hoogen graad bereiken; deze is echter ook meermalen weinig uitgesproken, terwijl de andere symptomen sterk op den voorgrond treden. Zelfs kunnen deze laatste jaren lang aan de anaemie voorafgaan.

Herhaaldelijk wordt in deze gevallen het verband tusschen de waargenomen afwijkingen en dit ziektebeeld miskend, waardoor bijv. de

voortdurende klacht over moeheid en lusteloosheid kan leiden tot de diagnose neurasthenie.

Het op den voorgrond treden der slikbezwaren kan meerdere malen zóó sterk zijn, dat de patiënten voor die klacht den specialist-laryngoloog raadplegen. Bij de laryngologen is ditzelfde ziektebeeld dan ook reeds eenigen tijd bekend onder den naam „Syndroom van Plummer-Vinson”.

Het is met het oog op de therapie van het grootste belang, dat men het ziektebeeld herkent. Met de juiste diagnose toch is eveneens de eenige vruchtdragende therapie, nl. de *ijzer-therapie*, gegeven. Onder behandeling met groote doses ijzer ziet men zoowel de anaemie als de andere klachten spoedig genezen.

Daar de nagelafwijkingen, kloofjes in de huid, glossitis, slikbezwaren, paraesthesieën, strengsymptomen, moeheid en lusteloosheid, ook al is er geen anaemie aanwezig, eveneens op de behandeling met groote doses ijzer snel verbeteren, is het noodzakelijk bij het voorkomen van een van deze symptomen — indien er geen duidelijke andere oorzaak voor aanwezig is — een onderzoek in te stellen naar de maagfunctie. Wordt dan een a- of hypochloorhydrie gevonden, dan is er zeer groote kans, dat de ijzertherapie genezing zal brengen.

Groote doses ijzer kunnen zeer gemakkelijk gegeven worden in den vorm van ferrum reductum. In de meeste gevallen is een dagelijksche dosis van 1.5 à 3 g. voldoende, doch er zijn ook gevallen bekend, waarbij eerst grootere doses ferrum reductum verbetering brachten.

Zoutzuur bevordert de ijzerresorptie, zoodat bij gelijktijdig gebruik van ferrum reductum en zoutzuur (door mij werd hier ook pepsine aan toegevoegd) niet zulke hooge doses ijzer noodig zijn. Het is daarom raadzaam, om naast ferrum reductum ook zoutzuur te verstrekken.

Als oorzaak van de anaemie bij dit ziektebeeld neem ik, op grond van de in Hoofdstuk II uitvoerig beschreven feiten, een tekort aan ijzer aan. Dit ijzerdeficit ontstaat door de verminderde resorptie van het ijzer uit het voedsel, als gevolg van de aanwezige a- of hypochloorhydrie.

De anaemie moet beschouwd worden als een belangrijk symptoom, doch niet als de primaire oorzaak van dit ziektebeeld. Deze is m.i. te zoeken in een gestoorde maagfunctie, die a- of hypochloorhydrie ten gevolge heeft.

De namen in de litteratuur, aan dit ziektebeeld gegeven, voldoen niet aan den eisch, dat zij het voornaamste symptoom en de aetiologie weergeven. Dit bezwaar lijkt mij ondervangen in den naam „hypochrome gastrogene anaemie”.

Ook bij de chronische posthaemorrhagische anaemie moet een tekort aan ijzer de reden van de slechte regeneratie zijn. Dit ijzerdeficit, dat door bloeding ontstaat, kan in die gevallen niet aangevuld worden, òf omdat de voeding te weinig ijzer bevat, òf omdat een a- of hypochloorhydrie de resorptie van het ijzer uit de voeding belet.

In gevallen van chronische posthaemorrhagische anaemie, waarbij geen eenzijdige ijzerarme voeding wordt gebruikt en te geringe regeneratie-verschijnselen (reticulocyten) aanwezig zijn, dient men ook een maagonderzoek te verrichten. Reeds eenige malen werd door mij in die gevallen een a- of hypochloorhydrie gevonden.

De „hypochrome gastrogene anaemie” heeft meerdere symptomen gemeen met de anaemia perniciosa. Zoo kan men bij beide vinden tongbezwaren, atrophie van het tongstrijmvlies, diarrhoe, een chronisch verlopende anaemie en een stoornis in de maagsecretie.

Paraesthesieën en strengsymptomen komen ook bij beide voor. Bij de eerstgenoemde anaemie is dit echter een zeldzaamheid, terwijl ze bij de anaemia perniciosa veelvuldig worden waargenomen.

Ook het witte bloedbeeld bij deze beide vormen van anaemie vertoont groote overeenkomst. Bij beide vindt men meest leucopenie met relatieve lymphocytose, rechtsverschuiving en hypersegmentatie.

Er zijn echter zeer belangrijke verschillenpunten.

Het verloop der anaemia perniciosa is gekenmerkt door acute haemolytische, vaak met koorts gepaard gaande stadia, daarnaast vindt men echter spontane remissies.

Bij de „hypochrome gastrogene anaemie” ontbreken de acute stadia en de haemolyse geheel. Het verloop is daarbij van den aanvang af zeer slepend.

Het grootste verschilpunt vindt men in het roode bloedbeeld. Bij de anaemia perniciosa vindt men een verhoogden kleurindex met macrocytose en megalocytose, terwijl de „hypochrome gastrogene anaemie” gekenmerkt is door een verlaagden kleurindex met microcytose.

De strengsymptomen, zoo typisch voor de anaemia perniciosa, vindt men zelden bij de „hypochrome gastrogene anaemie”.

Ook de stoornis in de maagfunctie is bij beide niet gelijk. De achylia gastrica, zoo typeerend voor de anaemia perniciosa, vindt men zelden bij den anderen vorm van anaemie.

Bij de anaemia perniciosa vat men de laatste jaren eveneens de anaemie niet meer op als een primaire anaemie, doch als een symptoom van een ziektebeeld.

Dit ziektebeeld is gekenmerkt door een met remissies verloopende anaemie van hyperchroom karakter, achylia gastrica, paraesthesieën, strengsymptomen, diarrhoe, glossitis en atrophie van de mucosa van de tong.

De klacht over moeheid en lusteloosheid ontbreekt ook hier nooit. Door mij werden bij eenige lijders aan anaemia perniciosa ook nagelafwijkingen, slikbezwaren en kloofjes in de mondhoeken waargenomen.

Deze symptomen verdwijnen alle onder levertherapie, doch niet alle even snel. *Om de strengaandoening tot genezing te brengen moet men evenwel leverextract parenteraal toedienen.* De achylia gastrica blijft echter daardoor geheel onbeïnvloed. Dit is in overeenstemming met de opvatting van Castle, die de oorzaak van de anaemia perniciosa in de gestoorde maagfunctie zoekt. De door Castle bedoelde functiestoornis is evenwel slechts bewezen voor de anaemie van Addison-Biermer, niet voor de Bothriocephalusanaemie, noch voor de Spruwanaemie.

Bij de bothriocephalus anaemie en de spruwanaemie kan resp. de afdrijving van den worm of verbetering van de spruw tot genezing van de anaemie voeren. Doch ook kan men in de gevallen, waar de worm niet afgedreven is of de spruw in dezelfde mate aanwezig blijft, de anaemie genezen met levertherapie.

De achylia gastrica gaat, voor zoover bekend is, bij de ziekte van Addison-Biermer geruimen tijd aan de anaemie en de haemolyse vooraf. Doch ook alle andere symptomen kunnen soms jaren lang vóór het optreden van anaemie en haemolyse aanwezig zijn. Zelfs kan het bloedbeeld reeds jarenlang een hyperchroom karakter dragen, voordat een daling van het haemoglobine-gehalte intreedt.

We kennen thans twee vormen van anaemie, — de „hypochrome gastrogene anaemie” en de ziekte van Addison-Biermer, —

waarvan de oorzaak gezocht moet worden in een gestoorde maagfunctie. Het verschil is slechts, dat bij de ziekte van Addison-Biermer een diepere stoornis in de maagfunctie bestaat, dan bij de „hypochrome gastrogene anaemie”. Bij de lijders aan deze laatste anaemie toch vindt men nog wel eens een hypochloorhydrie, veelvuldig achloorhydrie, zelden achylia gastrica, terwijl in deze gevallen het enzym van Castle aanwezig is (Heath).

We komen nu tot de conclusie, dat klachten als moeheid en lusteloosheid, dyspeptische bezwaren, tongpijn, trophische stoornissen, paraesthesiën en strengsymptomen bij beide ziekten voorkomen en verschillende van deze symptomen meermalen aan de anaemie vooraf kunnen gaan. Bij het voorkomen van een dezer symptomen mag dus m.i. een onderzoek naar de maagfunctie niet worden nagelaten. Vindt men daarin een stoornis, dan is het zeer waarschijnlijk, dat deze symptomen behoren tot één dezer ziektebeelden.

Een bloedonderzoek zal dan de oplossing brengen. Vindt men een hyperchroom bloedbeeld of megalocytose, dan zal *lever* tot genezing voeren; is het bloedbeeld hypochroom, dan zal *ijzer* de symptomen doen verdwijnen.

Waar slechts de ernst der stoornis in de maagfunctie bepaalt, welken vorm van anaemie zal ontstaan, is het verklaarbaar, dat overgangen tusschen beide vormen van anaemie voorkomen (zie Hoofdstuk II).

Het symptomencomplex anaemia perniciosa (Naegeli) kan bij verschillende ziekten voorkomen, n.l. bij de ziekte van Addison-Biermer, Lues, Bothriocephalusanaemie, Graviditeitsanaemie en naar mijn meening ook bij Spruw. Daaruit volgt reeds, dat het door elkaar gebruiken van de namen ziekte van Addison-Biermer en anaemia perniciosa niet juist meer is, tenzij men het woord „cryptogenetische” aan anaemia perniciosa vooraf laat gaan.

Daar echter de oorzaak van de ziekte van Addison-Biermer gezocht moet worden in de maag, lijkt mij deze benaming ook niet juist meer. Men houde zich daarom aan den naam „ziekte van Addison-Biermer”. Ook Vedder wees hier reeds op.

Wil men echter een naam geven, waarin de aetiologie en de voor naamste verschijnselen van deze ziekte zijn samengevat, dan zou dat m.i. „*hyperchrome gastrogene anaemie*” kunnen zijn.

L'histoire se repète. Knud Faber vermoedde reeds, dat de oorzaak van de hyperchrome, zoowel als die van de hypochrome anaemie, die voorkomen in gevallen met achylia gastrica, gezocht moest worden in de maagfunctie-stoornis.

Verder was ik in de gelegenheid nog enkele bijzondere vormen van hyperchrome anaemie te bestudeeren (Hoofdstuk V), waarbij zoutzuur in de maag aanwezig was. Uit de beschrijving van deze gevallen blijkt wel de groote waarde, die het tellen van het aantal reticulocyten voor het inzicht en de diagnose van een anaemie kan hebben.

Uit deze gevallen, waar ondanks veelvuldig voorkomen van normo- en macroblasten en macrocyten geen megaloblasten of megalocyten waren aan te toonen, moet ik besluiten, dat er inderdaad een verschil bestaat tusschen macroblast en macrocyt eenerzijds en megaloblast en megalocyt anderzijds, zooals N a e g e l i dit aangeeft.

Het voorkomen in 5 gevallen van een hyperchrome anaemie, terwijl er van anaemia perniciosa geen sprake was, is nogmaals een aansporing, om aan een hyperchroom bloedbeeld niet meer waarde toe te kennen dan aan een belangrijk symptoom.

Wanneer bij een hyperchroom bloedbeeld een achylia gastrica ontbreekt, zij men voorzichtig met het stellen van de diagnose: ziekte van Addison-Biermer en zoek men een andere oorzaak voor de anaemie.

LITTERATUUR.

- Abderhalden: Zeitschr. f. Biologie, Bd. 49, 1900.
Altschuller: Acta Med. Scand., vol. LXX, 1929.
Ashford: Journ. Am. Med. Assn., vol. 91, 1928.
Askanazy: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 23, 1893.
Aubertin: Nouveau Traité de Médecine. Facs. IX.
Bauer: Presse médicale, 9 Sept. 1931.
Beeke and Lewis: Am. Journ. Med. Sci., Juni 1931.
Borgbjaerg und Lottrup: Verhandelingen der Gesellsch. f.
Verdauungs- und Stofwechsel Krankheiten, VIII Tagung in
Amsterdam, 1929. Georg Thieme.
Borgbjaerg und Lottrup: Acta Med. Scand., vol. LXXII.
1929.
Brouwer: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 72, I, 1928.
v. Buchem: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 29 Aug., 1931.
Bürger: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blut-
bildenden Organe, herausgegeben von Schittenhelm.
Castle: Am. Journ. Med. Sci., vol. 178, 1929.
Castle and Taylor: Lancet, 10 April, 1931.
Castle and Townsend: Am. Journ. Med. Sci., vol. 178, 1929.
Castle, Townsend and Heath: Am. Journ. Med., Sci. II.
1930.
Cohn, Minot, Alles and Salter: Journ. Biol. Chem., vol.
77, 1928.
Conner: Journ. Am. Med. Assn., vol. 94, 1930.
Conner: Journ. Am. Med. Assn., vol. 96, 1931.
Connery: Am. Journ. Med. Sci., vol. 180, 1930.
Connery: Journ. Am. Med. Assn., vol. 97, 1931.
Connery and Goldwater: Am. Journ. Med. Sci., vol. 181,
1931.
Connery and Jolliffe: Am. Journ. Med. Sci., June 1931.

- Cook, Meyer and Tureen: Journ. Lab. and Clin. Med., n. 12, Sept. 1931.
- Crane, Howard and Murphy: Am. Journ. Med. Sci., vol. 180, 1930.
- Cunningham: Arch. Int. Med., vol. 26, 1920.
- Dameshek: Am. Journ. Med. Sci., vol. 182, 1931.
- Davies: Lancet, 22 Aug. 1931.
- Du Preez: Behandeling van Pernicieuse anaemie met poeder van gedroogde varkensmagen. Proefschrift, Amsterdam 1930.
- Eggleston: Journ. Am. Med. Assn., vol. 97, 1931.
- Ehrlich: Berl. Klin. Woch., 17 Jan. 1881.
- Elders: Lancet, vol. I, 1925.
- Elders: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. II, 1922.
- Engel: Fol. Haemat., Bd. XXXIII, 1926.
- Faber: Med. Klinik, no. 35, 1909.
- Faber: Berl. klin. Woch., Bd. I, 1913.
- Faber: Lancet, vol. II, 1927.
- Faber en Gram: Arch. Int. Med., vol. 34, 1924.
- Fanconi: Jahrbuch f. Kinderheilkunde, no. 117, 1927.
- Ferrata: Fol. Haemat., Bd. VIII, 1909.
- Ferrata: Fol. Haemat., Bd. IX, 1910.
- Forbes and Raymond: Journ. of Biol. Chem. Bd. 67, 1926.
- Friedlander and Wiedemer: Arch. Int. Med., Aug. 1929.
- Gänsslen: Klin. Wochenschrift, 8 Nov. 1930.
- Gänsslen: Deutsch Med. Woch., 13 Nov. 1931.
- Gänsslen: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 43e Congres Wiesbaden, 13—16 April 1931.
- Gantenberg: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 43e Congres Wiesbaden, 13—16 April 1931.
- Gans en Verwey: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 75, I, 1931.
- Giffin and Watkins: Journ. Am. Med. Assn., vol. 95, 1930.
- Gorter en de Graaf: Klinische Diagnostiek, 4e druk, 1930.
- Gram: Acta Med. Scand., Supplem. XXXIV, 1930.
- Heath: Journ. Am. Med. Assn., vol. 97, 1931, p. 1219.
- Heeres: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 12 Mei, 1928.
- Hertz: Fol. Haemat., Bd. IX, 1910.
- Hirschfeld en Hittmair: Fol. Haemat., Bd. XXXI, 1925.

- Hurst: Brit. Med. Journ., Bd. II, 1922.
 Hurst: Brit. Med. Journ., Bd. II, 1927.
 Hurst: Brit. Med. Journ., Bd. I, 1924.
 Hurst: Lancet, vol. I, 1923.
 Ivy: Journ. Am. Med. Assn., vol. 97, 1931, p. 1220.
 de Jong: De bepaling van het haemoglobinegehalte van het bloed en van het volumen der roode bloedlichaampjes in verband met de beteekenis van den kleurindex. Proefschrift. 1924. Leiden.
 Kaznelson, Reimann und Weiner: Klin. Wochenschr., no. 23, 1929.
 Kaznelson und Weiner: Fol. Haemat., Bd. XXXII, 1926.
 Keefer, Chi Shih Yang and K. K. Huang: Arch. Int. Med., vol. 1, 1931.
 Koolemans Beynen: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII Tagung in Amsterdam, 1929, Georg Thieme.
 Koolemans Beynen: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 12 Dec. 1931.
 Kunkel: Pflüger's Arch., Bd. 50, 1891.
 Kunkel: Pflüger's Arch., Bd. 61, 1895.
 Lublin: Acta Med. Scand., Supplem. XLI, 1931.
 Martius: Med. Klinik, 18, 1916.
 Matthes: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 6 Auflage 1929.
 Mettier and Minot: Am. Journ. Med. Sci., no. 181, 1931.
 Mettier, Minot and Townsend: Journ. Am. Med. Assn., 11 Oct. 1930.
 Meulengracht: Acta Med. Scand., vol. LXXII, 1929.
 Meulengracht: Acta Med. Scand., Supplem. XXXIV, 1929.
 Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie, 5e Auflage, 1921.
 Meyer Bodansky: Introduction to Physiological Chemistry, 1927.
 Mills: Am. Journ. Med. Sci., October 1931.
 Minot and Murphy: Journ. Am. Med. Assn., vol. 87, 1926.

- Minot and Murphy: Journ. Am. Med. Assn., vol. 89, 1927.
- Moscheowitz: Arch. Int. Med., vol. 48 II, 1931.
- Morawitz and Dennecke: Handbuch der Inneren Medizin, herausgegeben von Bergmann und Staehelin, Bd. IV, 1e deel, 1926.
- Middleton and Stiehn: Am. Journ. Med. Sci., vol. 180, 1930.
- Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5e Auflage, 1931.
- Naegeli: Fol. Haemat., Bd. XXXIV.
- Naegeli: Fol. Haemat., XXXIV.
- Naegeli und Gloor: Fol. Haemat., XXXIX, 1929.
- Nolen: Geneesk. Bladen, no. X, 1925.
- Poole and Foster: Journ. Am. Med. Assn., vol. 96, 1931.
- Porter and Rucker: Am. Journ. Med. Sci., vol. 179, 1930.
- Porter, Williams, Forbes, Irving: Journ. Am. Med. Assn., vol. 93, 1929.
- Poulsson: Lehrbuch der Pharmakologie, 3e druk, 1915.
- Price-Jones: Brit. Med. Journ., 18 Nov. 1922.
- Pijper: The Med. Journ. of South Africa, June—July, 1919.
- Pijper: Folia Haemat., Bd. XXXVIII, 1929.
- Pijper: Lancet, 23 Aug. 1924.
- Pijper: South Africa Journ. of Sci., vol. XVI, Oct.—Dec. 1919.
- Reimann und Fritsch: Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 117, 1931.
- Sabrazès: Fol. Haemat., Bd. IX, 1910.
- Sargant: Lancet, 30 Jan. 1932.
- Schauman und Saltzman: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden Organe, herausgegeben von A. Schittenhelm, 1925.
- Scheer, v. d.: Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von Mense, Bd. III, 1914.
- Schilling-Torgan: Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von Mense, Bd. II, 1914.
- Schilling, V.: Klin. Wochenschr., 14 Febr. 1931.
- Schilling, V.: Pol. Haemat., Bd. XLI, 1930.
- Schmidt: Der Einfluss eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper, Gustav Fischer, 1928.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Bij elke met koorts gepaard gaande ziekte in de tropen, waarvoor geen oorzaak gevonden kan worden, denke men aan amoebiasis van de lever.

II.

Er komen stoornissen in de uitscheiding van het ureum voor, die niet op een aandoening der nier berusten.

III.

Ten onrechte wordt aangenomen, dat in alle gevallen van een verhoogde indirecte reactie van H ij m a n s v a n d e n B e r g h vermeerderde haemolyse daarvan de oorzaak zou zijn.

IV.

In gevallen van koilonychie (Hohlnägel) mag een onderzoek naar de maagfunctie niet achterwege blijven.

V.

Tot het symptomen-complex van de „osteopsathyrosis idiopathica” behoort, naast blauwe selerae, fragilitus ossea en otosclerose, ook atonie der banden.

VI.

Er zijn gevallen van z.g. chronische appendicitis, die niet te beschouwen zijn, als telkens recidiveerende acute aanvallen, doch wel degelijk berusten op een chronisch ontstekingsproces in de appendix.

VII.

Met organotherapeutica is een niet organische steriliteit van de vrouw dikwijls te genezen.

VIII.

Bij aandoeningen met grillig verloopende koorts denke men aan de mogelijkheid, dat de tonsillen daarvan de oorzaak zijn, ook al vindt men schijnbaar aan deze geen afwijking.

IX.

De medici dragen voor een gedeelte zelve de schuld, dat zoo vele zieken zich onder behandeling van kwakzalvers en dergelijken stellen.

- Schöttmüller: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII Tagung in Amsterdam, 1929, Georg Thieme.
- Schulten: Munch. Med. Woch., no. 57, 1930.
- Schüffner und Snijders: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII Tagung in Amsterdam, 1929, Georg Thieme.
- Seyfarth: Fol. Haemat., Bd. XXXIV, 1927.
- Seyderhelm: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII Tagung in Amsterdam, 1929, Georg Thieme.
- Snapper en Du Preez: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 15 Febr. 1930.
- Snapper and Du Preez: Arch. Int. Med., vol. 47, I, 1931.
- Starkenstein: Med. Klinik., 17 Jan. 1930.
- Strandell: Acta Med. Scand., Supplem. XL, 1931.
- Steenis, V.: Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 18 April 1931.
- Sturgis and Isaacs: Journ. Am. Med. Assn., vol. 93, 1929.
- Tartakowsky: Pflüger's Arch., Bd. 101, 1904.
- Thaysen: Acta Med. Scand., Supplem. XXXIV, p. 89.
- Thaysen: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, VIII Tagung in Amsterdam, 1929, Georg Thieme.
- Uehlinger: Klin. Wochenschr., 1929, 1501.
- Ungley: Lancet, 30 Jan. 1932.
- Vedder: Experimenteele en critische bijdragen tot de Pathogenese en Therapie van de ziekte van Addison-Biermer (Perniciöse anaemie). Proefschrift, Amsterdam 1929.
- Vedder: Geneesk. Bladen VIII/IX, 1929.
- Warburg en Jörgensen: Acta Med. Scand., vol. LXX, 1929.
- Warburg en Jörgensen: Acta Med. Scand., vol. LXIX, 1928.
- Watkins: Journ. Am. Med. Assn., vol. 93, Nov. 1929.
- Waugh: Arch. Int. Med., Jan. 1931.
- Weinberg: Münch. Med. Woch., no. 5, 1925.
- Weinberg: Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 126, 1918.

- Weiner en Kaznelson: Fol. Haemat., Bd. XXXII, 1926.
Weiss: Fol. Haemat., Bd. XXXIII, 1926.
West and Howe: Journ. Am. Med. Assn., vol. 97, 1931.
Widal, Abrami et Brulé: C, R, Soc. Biol. Paris, I, 1908.
Wilkinson: Brit. Med. Journ., Bd. I, 1930.
Wintrobe: Am. Journ. Med. Sci., vol. 181, 1931.
Wolfer: Klin. Wechenschr., no. 33, 1931.
Woltering: Over de resorptie van ijzerzouten in het spijs-
verteringskanaal. Proefschrift 1895, Utrecht.
Woltman: Am. Journ. Med. Sci., vol. 157, 1919.
Zerfas: Arch. Int. Med. vol. 47, deel 1, 1931.
Zander: Virch. Arch., Bd. 84, 1881.
-

